

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук,
профессора Д.Р.Хасановой на диссертационную работу
Скориковой Виктории Геннадьевны
на тему: «Клинико-биохимические предикторы эффективности
тромболитической терапии при ишемическом инсульте», представленную
в диссертационный совет Д 208.067.01 при ФГБОУ ВО «Пермский
государственный медицинский университет имени академика Е.А.
Вагнера» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 14.01.11 - нервные болезни.

На основании изучения диссертации оценены следующие аспекты
научно-квалификационной работы:

Актуальность избранной темы диссертационного исследования
несомненна, так как на современном этапе острые нарушения мозгового
кровообращения остаются приоритетной проблемой в неврологии, занимая
первое место среди всех причин инвалидизации. В то же время,
использование современных терапевтических подходов не всегда
гарантирует положительный эффект. В первичных сосудистых центрах
активно применяется высокоэффективный метод реперфузии в первые
часы ишемического инсульта - тромболитическая терапия (ТЛТ), которая
позволяет значительно уменьшить неврологический дефицит. Опыт
применения медикаментозной ТЛТ при цереброваскулярной катастрофе, к
сожалению, указывает на определенный процент осложнений, в первую
очередь геморрагическую трансформацию, или отсутствие значимого
клинического эффекта. Поэтому, актуальным остается вопрос о
применении дополнительных методов исследования в период
«терапевтического окна» с целью прогностической оценки эффективности
тромболитической терапии.

Учитывая поставленную цель и значимость научных и практических
задач, решаемых в диссертации, данное научное исследование является
актуальным.

Степень обоснованности научных положений, сформулированных в диссертации

Автором диссертационного исследования четко сформулирована цель и намечены задачи, разрешение которых необходимо для ее реализации. Проведено комплексное клинико-инструментальное исследование пациентов в первые часы ишемического инсульта с оценкой тяжести неврологического дефицита с использованием современных шкал, включающее нейровизуализационные, инструментальные, общие и специальные лабораторные методики. Особое внимание уделено проблеме выявления предикторов эффективности тромболитической терапии при ишемическом инсульте. Работа содержит некоторые новые научные результаты и представления о патогенезе ишемического инсульта в остром периоде. Отражена возможность использования показателей различных звеньев патогенеза церебральной катастрофы в качестве комплексной панели предикторов эффективности терапии при ишемическом инсульте.

Достоверность исследования определяется достаточным объемом исследования (200 человек), использованием комплексного обследования больных в остром периоде ишемического инсульта, а также адекватных методов статистической обработки.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Научная новизна диссертации не вызывает сомнения, поскольку автором раскрыты новые аспекты комплексного подхода к формированию панели предикторов эффективности тромболитической терапии с учетом основных звеньев патогенеза церебральной ишемии: проанализировано влияние нитритов, матриксной металлопротеиназы-9, высокочувствительного С-реактивного белка плазмы крови, продуктов перекисного окисления липидов на динамику патологического процесса и клинические проявления инсульта. Проанализирована эффективность тромболитической терапии с точки зрения ее влияния на динамику

патобиохимических изменений в остром периоде ишемического инсульта; определены биохимические маркеры благоприятного и неблагоприятного исхода ишемического инсульта на основании анализа отношения шансов.

На основании полученных результатов выявлено, что повышение уровня матриксной металлопротеиназы-9, высокочувствительного С-реактивного белка плазмы крови сопряжено с неблагоприятным исходом ишемического инсульта и неэффективностью тромболитической терапии. Полученные в результате диссертационного исследования Скориковой В.Г. позволят рационализировать применение стандартного и наиболее эффективного современного метода лечения острой локальной гипоперфузии – системной тромболитической терапии. С учетом корреляции высоких уровней матриксной металлопротеиназы-9, высокочувствительного С-реактивного белка плазмы крови и неблагоприятного течения ишемического инсульта, обосновано применение в первичных сосудистых отделениях ряда дополнительных лабораторных методик при оценке риска планируемой тромболитической терапии, позволяющих рационализировать применение дорогостоящего метода реперфузии в первые часы цереброваскулярной патологии.

Ценность для науки и практики

В диссертационной работе обоснована необходимость определения ряда дополнительных биохимических показателей в период «терапевтического окна» при ишемическом инсульте. Предложен новый набор показателей для формирования мультимаркерного планшета предикторов эффективности при ОНМК с учетом современных представлений о патогенезе ишемического инсульта. Установлена взаимосвязь повышения уровня матриксной металлопротеиназы-9, высокочувствительного С-реактивного белка плазмы крови и неблагоприятного исходом ишемического инсульта и неэффективностью тромболитической терапии.

Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы

Личное участие автора осуществлялось на всех этапах подготовки и проведения научной работы, включая научно-информационный поиск, клиническое обследование больных, заполнение стандартизированных анкет, анализ показателей качества жизни, а также самостоятельно выполнена статистическая обработка полученных результатов и их интерпретация. Написание глав диссертации выполнены лично автором, публикации по материалам диссертации подготовлены как лично, так и в соавторстве.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности в целом

Объем и структура диссертации традиционны. Диссертация изложена на 134 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы "Материалы и методы исследования", главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, клинического примера и практических рекомендаций. Список литературы содержит 218 работ, из них 120 - отечественных и 98 - зарубежных авторов. Работа проиллюстрирована 6 рисунками, 27 таблицами.

Обзор литературы написан полно, логично, последовательно. В нем обобщены современные представления о патогенезе ишемического инсульта, проанализированы возможности использования тех или иных показателей в качестве предикторов исхода цереброваскулярной катастрофы. Кроме того, автором описаны основные факторы прогноза функциональных расстройств и эффективности тромболитической терапии при ишемическом инсульте, отражена роль эндогенной интоксикации, эндотелиальной дисфункции и протеомики в развитии церебральной ишемии. Отмечено, что проведенные ранее исследования не в полной мере дают представление о возможностях прогнозирования исхода ишемического инсульта и эффективности тромболитической терапии.

В главе «Материалы и методы исследования» даны критерии отбора пациентов для исследования, представлена подробная характеристика

обследованных больных. Обращает на себя внимание, что диссертационное исследование выполнено на достаточном клиническом материале: 200 пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде, обследованных дважды в динамике в течение недели (до назначения терапии и на 5-7 сутки). Выбор методов исследования соответствует поставленным автором задачам. Детально описаны методы и шкалы оценки клинических проявлений заболевания, методики специальных биохимических исследований. В работе использованы разнообразные статистические методы, в том числе для выявления статистически значимой связи между биохимическими показателями и клинической динамикой применяли расчет отношения шансов.

Третья глава посвящена изложению результатов собственного исследования. Автором изучены особенности изменения уровней изучаемых показателей в острый период ишемического инсульта. Проведен тщательный анализ динамического изменения показателей в двух группах больных, сформированных в зависимости от тактики ведения, в сравнительном аспекте. Выявлены корреляционные взаимосвязи между уровнем биохимических показателей и клиническими проявлениями ишемического инсульта. Наиболее интересными и важным представляются полученные диссертантом данные, согласно которым неблагоприятное течение ишемического инсульта в остром периоде взаимосвязано с повышением уровня HsCRP и ММП-9 в дебюте заболевания, независимо от выбранной терапевтической тактики. При этом, важную роль играет тот факт, что при проведении тромболитической терапии при изначально высоком уровне данных показателей, риск отрицательной динамики выше, чем при назначении исключительно базовой терапии. Диссертантом доказано, что определение биохимических предикторов в период «терапевтического окна» может значительно снизить процент неэффективных реперфузионных технологий. Принципиально важным является то, что в диссертации проводится

сравнение различных тактик ведения больных с ишемическим инсультом (базисная терапия и тромболитическая терапия на фоне базисной). Автор показал, что по отношению к данным больным определяющим фактором для выбора метода лечения и оценки прогноза является определение дополнительных биохимических показателей.

Особого внимания заслуживает полученный на основании математического анализа отношения шансов вывод о том, что на фоне повышения уровня HsCRP и ММП-9 проведение ТЛТ повышает риск неблагоприятного исхода ишемического инсульта. Было установлено, что показатели совокупной оценки оксидативного стресса, независимо от выбранной терапевтической тактики не стабилизируются на протяжении всего периода наблюдения, не нивелируются в значительной степени тромболитической терапией и не могут использоваться в качестве биохимического маркера эффективности ТЛТ и прогноза ишемического инсульта.

В заключении автор подводит итог результатов представленного исследования, проводит сравнение полученных данных с данными литературы и научных результатов с теоретическим осмыслением.

Выводы диссертации полностью вытекают из результатов исследования. Автором даны практические рекомендации, обосновывающие применение полученных данных в практическом здравоохранении.

Замечаний по оформлению диссертации нет.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, 5 из них в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, в том числе 1 в издании, входящем в международные реферативные базы данных и системы.

Оценка автореферата

Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации, содержит обоснование актуальности исследования, научной новизны, практической значимости. В нем представлены основные результаты исследования и их обсуждение, выводы и практические рекомендации.

В целом работа производит благоприятное впечатление, однако хотелось бы обсудить в дискуссионном плане некоторые аспекты представленного исследования:

Вопросы:

1. Почему при группировании по тяжести, эффективности терапии и характере течения заболевания взята за основу динамика на 2 балла по NIHSS, а не принятый стандарт драматического улучшения – 4, или международная градация тяжести (легкого, средней тяжести и тяжелого) инсульта на основе NIHSS?
2. Что Вы понимаете под эффективностью ТЛТ? И какие общепринятые критерии эффективности ТЛТ ассоциированы с изучаемыми биохимическими показателями?
3. Был ли анализ связи изучаемых лабораторных показателей с частотой геморрагической трансформации, в том числе симптомной, несмотря на то, что акцентов в работе на это осложнение не проводилось?
4. Влияет ли сам тромболитик (альтеплаза, препарат Актилизе) на изучаемые показатели?
5. Сколько времени занимает проведение данной лабораторной панели? При проведении ТЛТ очень важно минимизировать временные затраты!
6. Значимым в оценке тяжести инсульта и прогнозировании является факт изменения изучаемых показателей или степень их изменений с конкретным уровнем?

7. Как, по вашему, в клинической практике можно использовать полученные результаты по биохимической предикции худшего исхода течения ишемического инсульта и тромболитической терапии, в частности? И могут ли (должны ли?) результаты тестов влиять на принятие решения о тромболитической терапии?

Пожелания:

1. Считаю, что полученные результаты помогут оптимизировать ведение больных инсультом, особенно при применении тромболитической терапии, однако хотелось бы иметь четко разработанные критерии (например, по тяжести ишемического инсульта или величине очага) кому назначать расширенную панель лабораторных исследований, поскольку это требует дополнительных временных затрат, какие значения изучаемых показателей являются критическими в прогнозировании осложнений тромболитической терапии и какую тактику реперфузионной терапии в этом случае рекомендовать (например, применение меньшей дозы препарата или использовать медикаментозное сопровождение).
2. В проводимом анализе было бы разумно рассматривать эффект реканализации на фоне ТЛТ и без таковой и связанные с этим характеристики динамики очага поражения в ассоциации с изучаемыми биохимическими показателями. Но это, вероятно, может быть темой будущих исследований диссертанта.

Следует отметить, что высказанные вопросы и пожелания не умаляют несомненных достоинств представленной работы и не влияют на общую положительную оценку проведенного исследования.

**Заключение о соответствии диссертации критериям Положения
о порядке присуждения ученых степеней**

Диссертационная работа Скориковой Виктории Геннадьевны «Клинико-биохимические предикторы эффективности тромболитической терапии при ишемическом инсульте» является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи - разработка предикторов эффективности тромболитической терапии при ишемическом инсульте и соответствует требованиям, изложенным в п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г. (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

доктор медицинских наук
(нервные болезни -14.01.11),
профессор кафедры неврологии
и нейрохирургии ФПК и ППС
ФГБОУ ВО «Казанский
государственный медицинский
университет» Минздрава
Российской Федерации **Хасанова Дина Рустемовна**

08.10.2018 г.

подпись профессора **Хасановой Дины Рустемовны** заверяю:



Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

Адрес: 420012, Приволжский федеральный округ,
РТ, г.Казань, ул. Бутлерова, д.49.

Телефоны: +7 (843) 236-06-52

Email: rector@kgmu.kcn.ru

<http://www.kgm.u.kcn.ru>

Подпись <u>проф. Д.Р.</u> <u>Хасановой</u> заверяю.
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, д.м.н., доцент <u>О.Р.Радченко</u> « 08 » <u>октября</u> 20 <u>18</u> г.