

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук профессора**

**Помникова Виктора Григорьевича**

**на диссертацию Голдобина Виталия Витальевича «Атеротромботический и лакунарный инсульты: гемостазиологические и воспалительные реакции в остром периоде», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни**

### **Актуальность избранной темы**

Острые нарушения мозгового кровообращения являются одной из ведущих причин смертности и инвалидизации населения, вследствие чего оказывают существенное влияние на медицинские и социально-экономические показатели состояния общества. По данным регистра инсульта в Российской Федерации заболеваемость инсультом среди лиц старше 25 лет составила  $3,48 \pm 0,21$  на 1000 населения в год (Скворцова В.И. с соавт., 2009). Инвалидизация населения вследствие перенесенного инсульта занимает первое место среди причин первичной инвалидности. Возникновение инсульта предопределяет значительное снижение качества жизни не только пациентов, но и их родственников, создает нагрузку на системы здравоохранения и социального обеспечения. Ишемический инсульт составляет до 80% в структуре инсульта. Несмотря на успехи первичной профилактики, связанные с коррекцией факторов риска, улучшением лечения артериальной гипертензии, диагностики ишемических поражений головного мозга с помощью нейровизуализационных методов, а также внедрением в клиническую практику тромболитической терапии в периоде «терапевтического окна», риск развития повторных инсультов и других острых заболеваний сердечно-сосудистой системы продолжает оставаться высоким. При этом экономические затраты на лечение и реабилитацию пациентов с повторным инсультом на 38% выше, чем больных с впервые развившимся инсультом (Mozaffarian D. et al., 2015). Медикаментозная терапия атеротромботического и лакунарного подтипов ишемического инсульта,

согласно современным подходам, включает обязательное назначение антиагрегантных препаратов, что предопределяет научный интерес к тромбоцитам и опосредуемым ими реакциям в организме. Своевременная диагностика изменений системы тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза, имеющей важнейшее патогенетическое значение при указанных патогенетических подтипах церебральной ишемии, отражает индивидуализированный подход к лечению и вторичной профилактике у данных пациентов в остром периоде инсульта.

Высказанные положения свидетельствуют об актуальности и научно-практической значимости решаемой в рецензируемом исследовании проблемы.

### **Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достоверность научных положений и выводов диссертации определяется достаточным для достижения поставленной цели количеством наблюдений (341 пациент с неосложненным течением рассматриваемых вариантов ишемического инсульта, 112 лиц с нарушением церебральной гемодинамики без острых ишемических очагов в головном мозге и 97 обследуемых контрольной группы), проведением комплексного обследования включенных в исследование лиц, с применением углубленного клинико-неврологического исследования, методов нейровизуализации, высокоточных инновационных лабораторных методов исследования. Применяемые в исследовании методики были направлены на решение сформулированных цели и задач исследования.

Работа отвечает принципам методологического единства в решении поставленных задач. Основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации последовательно обсуждаются и обосновываются в тексте работы, полностью соответствуют ее содержанию, подтверждены современными методами статистического анализа. Качественным иллюстративным материалом.

Автором корректно использованы современные методы математической и статистической обработки полученных данных, что подтверждает достоверность полученных результатов.



### **Научная новизна результатов исследования**

В рецензируемой работе впервые представлено сравнительное комплексное клиническое, нейровизуализационное и высокотехнологическое лабораторное обследование пациентов с неосложненным течением атеротромботического и лакунарного инсультов, лиц с деформациями брахиоцефальных артерий без острой церебральной ишемии и контрольной группы. Важным для клинической практики аспектом является доказанная автором высокая остаточная реактивность тромбоцитов у пациентов, получающих антиагрегантную терапию препаратами ацетилсалициловой кислоты. Кроме того, впервые определены пороговые значения параметров проточной индуцированной тромбоцитометрии, которые характеризуют активацию тромбоцитов при атеротромботическом и лакунарном подтипах ишемических инсультов. В работе продемонстрировано влияние факторов риска цереброваскулярной патологии и сопутствующих инсульту изменений в веществе головного мозга на лабораторные параметры сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и патогенетически связанные иммунологические реакции в веществе головного мозга. Автором показано различие в лабораторных данных, характеризующих функциональную активность тромбоцитов, у обследованных с ишемическим инсультом и лиц с деформациями брахиоцефальных артерий без острой церебральной ишемии. Впервые показано значение наличия полиморфизмов в кодирующей и некодирующей части гена, кодирующего альфа-субъединицу тромбоцитарных рецепторов к фактору Виллебранда для развития и течения атеротромботического и лакунарного инсультов.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Результаты проведенного исследования имеют важное значение для формирования представления о клинико-лабораторных изменениях, имеющих место у пациентов с атеротромботическим и лакунарным вариантами ишемического инсульта, а также с малосимптомными деформациями брахиоцефальных артерий. В повседневной клинической практике широко

используется агрегатометрическое исследование активности тромбоцитов, в работе обосновывается целесообразность проведение высокотехнологичной проточной индуцированной тромбоцитометрии, позволяющей выявлять активацию тромбоцитов у данных пациентов. Убедительно продемонстрирована недостаточная информативность агрегатометрического исследования функции тромбоцитов с добавлением в качестве индукторов аденозиндифосфата и коллагена.

Эффективность антиагрегантной терапии – одна из наиболее важных для клинической ангионеврологии. Применение новых групп антитромбоцитарных препаратов у пациентов, перенесших ишемический инсульт, затруднено из-за увеличивающегося риска кровотечений, в том числе внутричерепных. Для контроля безопасности комбинированных схем антиагрегантных препаратов автором предлагается применение комплекса лабораторных методов: анализ тромбоцитарных параметров гемограммы, агрегатометрическое исследование и индуцированная проточная тромбоцитометрия.

В диссертационном исследовании наглядно продемонстрирована роль рецепторов к фактору Виллебранда для тромбообразования, обосновывает внедрение молекулярно-генетического исследования для выявления полиморфизмов в генах, кодирующих указанный гликопротеин, в скрининговый набор для выявления тромбофилических состояний. Наиболее актуальным данное лабораторное исследование представляется у лиц с малосимптомным стенозирующим атеротромботическим поражением брахиоцефальных артерий. Таким образом, примененный в диссертационной работе комплекс методов дообследования пациентов реализует персонализированный подход к назначению патогенетической терапии и вторичной профилактике атеротромботического и лакунарного инсультов.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования были внедрены в практику лечебно-диагностической работы неврологических отделений Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова, СПбГУЗ



Покровская больница, СПбГУЗ Госпиталь для ветеранов войн, Санкт-Петербургской клинической больницы Российской Академии Наук, Ленинградского областного кардиологического диспансера. Основные положения диссертационного исследования используются в учебном процессе кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации и в учебном процессе на кафедре клинической лабораторной диагностики и генетики ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Публикации и апробация работы**

Материалы выполненной диссертации широко представлены в научных изданиях. Всего опубликовано 65 печатных работ, из них 20 в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Российской Федерации для публикации материалов диссертационных исследований. Материалы диссертации были доложены на отечественных и международных конгрессах, конференциях и симпозиумах.

### **Рекомендации по использованию диссертационной работы**

Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы для использования не только в работе учреждений практического здравоохранения, в первую очередь, ангионеврологического профиля, но также медицинских ВУЗов и научных учреждений, исследующих проблемы сосудистых заболеваний головного мозга.

### **Оценка содержания диссертационного исследования**

Представленная работа изложена хорошим научным языком и ее структура традиционна для медицинских диссертационных исследований.

Диссертация представлена на 307 страницах, построена традиционно: состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования,

результатов исследования, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений, библиографического указателя, приложений. Библиографический указатель содержит 552 источника: из которых 100 работ отечественных и 452 – зарубежных авторов. Диссертация содержит достаточное количество данных для анализа, имеет необходимые пояснения, иллюстрирована 19 рисунками и 82 таблицами.

Порядок выполнения исследования соответствует современным методологическим требованиям. Для многолетнего исследования его отличает грамотное планирование, логическое построение и внутреннее единство.

Введение написано по традиционной схеме и отражает актуальность проблемы с аргументацией цели и задач исследования. Формулировки научной новизны, теоретической и практической значимости выполненной работы замечаний не вызывают.

Обзор литературы содержит анализ классических и современных источников по разделам выполненной работы, четко обозначает дискуссионные и малоисследованные вопросы. При изложении накопленных к настоящему времени научных данных автор расставляет акценты на решаемых в исследовании проблемах. Обзор литературы хорошо структурирован, читается с интересом. Предлагаемый автором вариант оформления ссылок на литературные источники по фамилиям авторов облегчает восприятие материала.

В главе «Материалы и методы исследования» детально охарактеризованы изучаемые группы, методики исследования. Обращает внимание тщательный отбор пациентов, участвующих в исследовании. Большое количество критериев невключения в исследование связано с уменьшением вероятности влияния сопутствующей патологии на результаты высокоточных лабораторных методов.

В главе 3 подробно приведены и проанализированы данные, полученные в ходе выполнения диссертационной работы. Показаны особенности клинико-лабораторных данных характеризующих тромбоцитарно-сосудистое звено гемостаза, выраженность воспалительных реакций, у пациентов с изучаемыми патогенетическими подтипами ишемического инсульта в зависимости от



возрастных групп, гендерных различий, наличия факторов риска цереброваскулярной патологии. Выявлены особенности активации тромбоцитов у пациентов с ишемическим поражением вещества головного мозга и у лиц без инсульта с малосимптомными деформациями брахиоцефальных артерий. Убедительно доказано влияние уровня экспрессии рецепторов к фактору Виллебранда на тромбоцитах на развитие и течение атеротромботического инсульта, выполнено сопоставление наличия полиморфизмов гена тромбоцитарного рецептора к фактору Виллебранда у пациентов с различной тяжестью заболевания, возрастной группой, наличием факторов риска.

В главе «Обсуждение» проведена группировка полученных результатов и выполнено сопоставление полученных результатов с современными исследованиями и концепциями. Раздел написан подробно, логично подводит читателя к формулированию выводов.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы, логично вытекают из представленных данных, полностью отражают поставленную цель и достигнутое решение задач исследования.

Автореферат достаточно полно отражает содержание и суть исследования и отвечает требованиям действующего ГОСТ.

В процессе ознакомления с диссертацией принципиальных замечаний не возникло. Встречающиеся в тексте отдельные опечатки и стилистические неточности не влияют на качество изложения материала и не снижают научной и практической ценности выполненной работы. На мой взгляд, при формулировании цели работы можно было бы поменять местами части предложения.

В порядке обсуждения хотелось бы знать мнение диссертанта по следующим вопросам:

1. Вы указываете на наличие генетической предрасположенности к инсульту, что в частности было выявлено и в эксперименте на животных. Какая экспериментальная модель использовалась в этих случаях?

2. На какой день при поступлении в неврологическую клинику обычно устанавливался диагноз именно лакунарного инсульта?

3. Как часто в своей клинической практике Вы наблюдаете множественные лакунарные очаги ?

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Голдобина В.В. «Атеротромботический и лакунарный инсульты: гемостазиологические и воспалительные реакции в остром периоде», выполненная при научном консультировании профессора Ключевой Е.Г. и представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне с использованием современных методик исследования, соответствующих поставленным цели и задачам, в которой представлено решение крупной научно-практической проблемы совместного развития тромботических и воспалительных реакций в остром периоде атеротромботического и лакунарного инсультов, приведены клинко-лабораторные показатели активации тромбоцитов у лиц с деформациями брахиоцефальных артерий, предложены лабораторные показатели, характеризующие изменения тромбоцитов у пациентов с изучаемыми вариантами инсультов, предложены подходы к оптимизации лечения и вторичной профилактики.

Рецензируемая диссертация полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. №842, в редакции утвержденной постановлением Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

### **ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ**

ректор, заведующий кафедрой неврологии, медико-социальной экспертизы и реабилитации ФГБУ ДПО СПбИУВЭК Минтруда России



доктор медицинский наук профессор

В.Г. Помников

Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, Большой Сампсониевский пр., д. 11/12

Тел/факс +7 (812) 542-14-45

Веб-сайт: <http://spbiuvek.ru/>

27.11.17

Подпись В.Г. Помников \_\_\_\_\_

Начальник отдела кадров \_\_\_\_\_

Секретарю, \_\_\_\_\_

Аверина \_\_\_\_\_

