

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ГУ ЛНР «ЛГМУ

им. Святителя Луки

А.В. Торба



» декабрь 2022г.

Отзыв

ведущей организации на диссертацию Кардаш Виты Петровны на тему:
«Роль клинико-генетических факторов в развитии хронических
субдуральных гематом», представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - «Нервные
болезни»
(медицинские науки)

Актуальность темы диссертационного исследования

Представленное диссертационное исследование посвящено изучению роли клинико-генетических факторов в развитии хронических субдуральных гематом. Актуальность данной темы определяется недостаточной разработанностью определения роли генетических факторов в формировании хронических субдуральных гематом и развития рецидивов, а также установления связи генетических маркеров с клиническими проявлениями заболевания.

Хроническая субдуральная гематома – заболевание наиболее частой причиной которого является черепно-мозговая травма легкой и средней степени тяжести. Среди факторов, оказывающих влияние на формирование хронических субдуральных гематом, выделяют атеросклероз, сахарный диабет, артериальную гипертензию и др. Являясь мультифакторным заболеванием, хроническая субдуральная гематома имеет полиморфную клиническую картину и не всегда позволяет установить точный и своевременный диагноз. Установлено, что клинико-патогенетические особенности хронических субдуральных гематом обусловлены реакциями воспаления, ангиогенеза и местного фибринолиза. Течение хронических субдуральных гематом и развитие рецидивов во многом зависит от содержания цитокинов, васкулоэндотелиального фактора роста, ингибитора

активатора плазминогена. Полиморфизмы генов *rs2010963* гена *VEGFA*, *rs1799768* гена *PAI-1*, *rs1800795* гена *IL6*, которые отвечают за синтез регуляторных белков, являются одними из факторов, влияющих на клиническое течение хронических субдуральных гематом и развитие рецидивов. Неблагоприятный генетический фон предрасположенности к заболеванию формируется из сочетания определенных аллелей генов. Практическое значение исследования полиморфизмов *rs2010963* гена *VEGFA*, *rs1799768* гена *PAI-1*, *rs1800795* гена *IL6* для прогноза развития хронических субдуральных гематом и развития рецидивов в настоящее время изучено недостаточно и в научной литературе практически отсутствует.

Исследование комплекса молекулярно-генетических факторов при хронических субдуральных гематомах имеет своевременный и актуальный характер, направлено на выявление групп риска и неблагоприятного течения с развитием рецидивов для разработки новых алгоритмов диагностики и персонализированного лечения заболевания.

Новизна исследования полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе Кардаш В.П. с привлечением широкого комплекса современных методов исследования было проведено изучение распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов *rs2010963* гена *VEGFA*, *rs1799768* гена *PAI-1*, *rs1800795* гена *IL6*, вовлеченных в регуляцию процессов развития и рецидивирования хронических субдуральных гематом.

Получены новые данные о влиянии генетических маркеров *rs2010963* гена *VEGFA*, *rs1799768* гена *PAI-1*, *rs1800795* гена *IL6* на развитие и рецидивирование хронических субдуральных гематом. Показано, что наличие С-аллели *rs2010963* гена *VEGFA* и генотипа *GG* и G-аллели *rs1800795* гена *IL6* увеличивало риск развития ХСГ. Наличие 5G-аллели *rs1799768* гена *PAI-1* и генотипа *GG* и G-аллели *rs1800795* гена *IL6* сопряжено с развитием рецидивов хронических субдуральных гематом.

Установлена роль HIF-1 α и S100B в формировании структурных нарушений головного мозга при хронических субдуральных гематомах: смещении срединной линии, расширении субарахноидальных щелей и распространении перифокального отека, рассчитаны значения критических концентраций HIF-1 α и S100B для прогнозирования риска развития рецидивов хронических субдуральных гематом.

Разработанная математическая модель позволила установить прогностические критерии риска развития хронических субдуральных гематом, такие как: возраст, давность гематомы и полиморфизм генов *VEGFA*, *IL6*, *PAI-1*. Разработана модель индивидуального прогнозирования рецидива хронических субдуральных гематом.

Значимость для науки и практики

Полученные результаты в работе Кардаш В.П. имеют явную теоретическую и практическую значимость и могут быть использованы для поиска новых подходов в диагностике и лечении хронических субдуральных гематом, прогнозировании и выявлении факторов риска развития и рецидивирования заболевания.

Дана клинико-патогенетическая оценка механизмов развития и рецидивирования хронических субдуральных гематом и подтверждена оригинальными исследованиями, направленными на установление роли полиморфных вариантов генов васкулогенеза, воспаления и ингибитора активатора плазминогена 1 в развитии хронических субдуральных гематом.

Обосновано применение клинико-лабораторных методов с определением уровня церебральных маркеров повреждения мозговой ткани (HIF-1 α и S100B), позволившие достоверно оценить тяжесть течения хронических субдуральных гематом и их рецидивов.

Результаты исследований клинико-генетические ассоциаций, могут быть положены в основу персонифицированного диагностического алгоритма для выявления прогностических критериев предрасположенности к формированию ХСГ и развитию рецидивов с последующим определением комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

Разработанные математические модели прогнозирования риска развития и рецидивирования ХСГ позволяют включать в качестве эффективных предикторов данные генотипирования и клинического обследования пациентов.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Использованные клинико-неврологические, нейровизуализационные, нейропсихологические, молекулярно-генетические, лабораторно-диагностические и статистические методы обработки результатов в ходе проведенного исследования были выбраны адекватно поставленной цели и сформулированным задачам. Полученные результаты и выводы логичны, научно обоснованы и не противоречат современным литературным данным.

Достоверность полученных данных обусловлена достаточным объемом выборки - в исследовании принимало участие 246 пациентов, находившихся на стационарном лечении в нейрохирургии ДоКТМО г. Донецка Донецкой Народной Республики. Пациенты были разделены на 2 группы: I группа - 184 человека с безрецидивным и II группа - 62 человека с рецидивирующим течением хронической субдуральной гематомы. Группа сравнения включала 65 человек, перенесших ЧМТ в легкой форме без развития хронической субдуральной гематомы, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами

основной группы. Всем больные с хронической субдуральной гематомой выполняли операции с наложением 2-х фрезевых отверстий и дренированием полости ХСГ. В обеих группах выделяли период А, в котором обследовали больных при поступлении в стационар до операции по поводу хронической субдуральной гематомы и период Б, в котором наблюдение проводилось после операции: в I группе через 4 месяца после операции, во II группе – при развитии клинических признаков рецидива хронической субдуральной гематомы в течение 4-х месяцев после операции. Больным проводили клинико-неврологические, нейропсихологические, нейровизуализационные, лабораторные, молекулярно-генетические исследования.

Оценку неврологического статуса выполняли с применением шкалы Маркуолдера и NOS-TBI (Neurological Outcome Scale for Traumatic Brain Injury). Степень выраженности когнитивного дефицита оценивали по шкале MoCA. Уровень тревожности и депрессии исследовали по шкале HADS. Проводили КТ и МРТ исследования. В плазме крови исследовали содержание маркеров HIF-1 α и S100B. Анализ генетических полиморфизмов *rs2010963* гена VEGFA, *rs1799768* гена PAI-1, *rs1800795* гена IL6 проводили методом полимеразной цепной реакции

Для статистической обработки полученных данных использовали программы «MedStat» и Statistica 10. Характер распределения количественных переменных отличался от нормального. Математическая обработка данных осуществлялась с применением непараметрических методов.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 7 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии Донецкой Народной Республики, Луганской Народной Республики и 6 тезисов.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 202 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, анализа и обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа содержит 59 таблиц и 5 рисунков. Список литературы включает 289 источников, в том числе 18 отечественных и 271 иностранных источников.

Во введении обоснована актуальность диссертационной работы, цель и задачи исследования, научная новизна полученных результатов, их

теоретическая и практическая значимость, сформулированы положения, выносимые на защиту, методологическая база, приведены сведения о степени достоверности и апробации результатов.

В первой главе представлен литературный обзор, посвященный вопросам этиопатогенеза, патоморфологии, эпидемиологии, методам диагностики и лечения хронических субдуральных гематом. Проанализированы клинико-диагностические подходы использования маркеров формирования, прогрессирования и рецидивирования хронических субдуральных гематом. На основании изучения материала, представленного в литературном обзоре, автором определяются вопросы и проблемы, требующие дальнейшего изучения и обосновывающие актуальность исследования.

Во второй главе приводится описание материалов и методов исследования, дизайна исследования. Описаны критерии включения и исключения пациентов из исследования. В главе раскрыта методология проведения исследования, приведены описания нейропсихологических методик с изложением оценочных шкал когнитивных функций и тревожно-депрессивного состояния, оценочных шкал неврологического состояния, соответствующих цели и задачам исследования.

Основная часть диссертации посвящена изложению собственных результатов исследования. В третьей главе проведен анализ клинико-неврологических проявлений, нейропсихологических, нейровизуализационных, лабораторных исследований у пациентов с хроническими субдуральными гематомами с рецидивным и безрецидивным течением. Проанализирована взаимосвязь когнитивных и тревожно-депрессивных параметров, нейровизуализационных параметров и церебральных биомаркеров. Сравнение результатов неврологических шкал показало более высокую диагностическую значимость развернутой оценочной шкалы неврологических признаков последствий черепно-мозговой травмы.

В четвертой главе изложены результаты исследований полиморфизмов генов VEGFA, PAI-1 и IL6 в виде распределения частот аллелей и генотипов, определения связи с развитием хронических субдуральных гематом и развитием рецидивов, установлением риска их развития. Оценено влияние генотипов полиморфизмов генов VEGFA, PAI-1 и IL6 на распределение клинических показателей по степени нарушений и тяжести течения хронических субдуральных гематом.

Разработаны регрессионные математические модели прогнозирования развития хронических субдуральных гематом и развития рецидивов. Для риска развития хронических субдуральных гематом установлены такие предикторы, как генотипы генов IL6, VEGFA и возраст пациентов. Для риска

развития рецидивов хронических субдуральных гематом определены предикторы в виде генотипов генов IL6, PAI-1, возраста и периода времени от ЧМТ до операции.

В главе «Заключение» в сжатом виде приведены все полученные в исследовании результаты. Описанные данные и заключения обоснованы, логичны и уникальны, не вызывают сомнений их достоверность и подлинность. Объем исследований, проведенных в ходе диссертационной работы, достаточен для обоснования выводов. Выводы отражают полученные результаты и соответствуют поставленным задачам, что позволяет достичь цели исследования.

Оформление диссертации соответствует ГОСТУ. Автореферат соответствует основным положениям диссертации.

Общие замечания

Принципиальных замечаний по работе нет. В порядке дискуссии представляет интерес мнение диссертанта по следующим вопросам:

Заключение

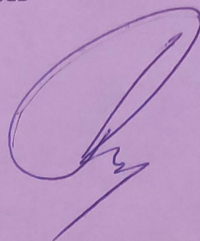
Диссертация Кардаш Виты Петровны на тему: «Роль клинико-генетических факторов в развитии хронических субдуральных гематом» представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, отражающую новое решение актуальной задачи по исследованию клинических особенностей и механизмов формирования хронических субдуральных гематом и развития рецидивов.

Новые научные результаты, полученные соискателем, имеют существенное значение для науки и практики неврологии. Полученные автором результаты достоверны, заключение и выводы обоснованы.

Работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым кандидатским диссертациям, изложенным в п. 2.2 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015г. № 2-13, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - «Неврология» (медицинские науки).

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры нервных болезней и нейрохирургии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» Министерства здравоохранения Луганской Народной Республики «22» декабря 2022 года.

Заведующая кафедрой нервных болезней
и нейрохирургии ГУ ЛНР
«ЛГМУ им. Святителя Луки»
кандидат медицинский наук, доцент



Пустовая О.А.

Почтовый адрес: кв.50-летия Обороны Луганска, д. 1г, г. Луганск, Луганская Народная Республика, Российская Федерация, 91045

Контактные телефоны:

8 (0642) 33-03-38,

malito:kancलगму@mail.ru

+38(0642) 34- 71-13,

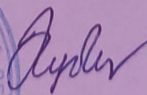
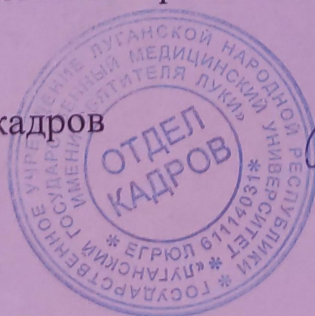
+38 (0642) 34-71-16

Электронная почта: kancलगму@mail.ru

Согласие кандидата медицинских наук, доцента Пустовой О.А на автоматизированную обработку персональных данных получено.

Подпись О.А. Пустовой заверяю

Начальник отдела кадров



М.В. Филонов