

ОТЗЫВ

Официального оппонента на диссертацию Кардаш Виты Петровны:
«Роль клинико-генетических факторов в развитии хронических
субдуральных гематом», представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни

Актуальность темы диссертационного исследования

Хроническая субдуральная гематома (ХСГ) является важной медицинской и социальной проблемой, поскольку наблюдается у лиц пожилого возраста, характеризуется разнообразием клинических признаков, что затрудняет своевременную постановку диагноза и может приводить к тяжелым последствиям и летальным исходам, в 13-38 % наблюдаются осложнения в виде рецидивов.

Несмотря на многочисленные исследования особенностей этиопатогенеза, диагностики и лечения ХСГ, особо значимыми остаются вопросы определения среди пациентов групп риска и предрасположенности к развитию и рецидивированию ХСГ. Традиционное представление о ХСГ, как о заболевании, преимущественно развивающемся у людей старшего возраста, приобретает особую значимость в связи с ежегодным увеличением числа людей пожилого и старческого возраста, распространенностью атеросклероза, гипертонической болезни, сахарным диабетом и др. Несмотря на значительные достижения в лечении ХСГ, направленные на своевременное и радикальное удаление гематомы, ряд вопросов, связанных с возникновением рецидивов, требует дальнейшего изучения для патогенетически обоснованной коррекции. С учетом того, что среди ключевых звеньев патогенеза ХСГ выделяют реакции неоангиогенеза, воспаления, клеточной пролиферации мембран и местного гиперфибринолиза, исследование полиморфизмов генов, ответственных за синтез маркеров, регулирующих их активность, позволяет рассматривать патогенетическое обоснование применения лечебной тактики. Изучение

особенностей распределения частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов васкулоэндотелиального фактора роста, ингибитора активатора плазминогена 1 и интерлейкина 6, а также их ассоциации с риском развития ХСГ, с клиническими проявлениями заболевания и риском развития рецидивов ХСГ ранее не проводились, что делает данную работу весьма актуальной и перспективной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертация изложена на 202 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, раздела методов исследования и клинической характеристики больных, 2 разделов собственных исследований, анализа и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 289 источников, в том числе 18 отечественных и 271 иностранных источников. Диссертация содержит 59 таблиц и иллюстрирована 18 рисунками.

Во введении автор убедительно обосновывает актуальность темы исследования, формулирует его цель на основе комплексного клинικο-неврологического, нейропсихологического, нейровизуализационного, молекулярно-генетического и лабораторного исследования пациентов улучшить диагностику ХСГ и определить факторы риска и прогноза прогрессирования и рецидивирования заболевания. Для реализации поставленной цели сформулированы 5 задач, для решения которых соискателем использован комплексный подход в современных исследованиях, среди которых неврологические с использованием объективных оценочных шкал, инструментальные, лабораторные и статистические.

Научные положения, изложенные в диссертационной работе, являются обоснованными, так как, представлены на основе материалов достаточного количества клинических исследований. Общее количество пациентов с ХСГ составило 246 в возрасте от 19 до 75 лет, в I группе у 184 пациентов

рецидивы не выявлены, во II группе у 62 пациентов обнаруживали рецидивы ХСГ. Больным с ХСГ выполняли операции с наложением 2-х фрезевых отверстий и дренированием полости гематомы, наблюдение после операции проводили в течение 4-х месяцев. Группу контроля составили 65 человек с легкой черепно-мозговой травмой без признаков развития ХСГ.

В последующих разделах диссертации автор последовательно решает поставленные задачи.

Глава 1 – обзор литературы изложен грамотным научным языком, построен логично и последовательно, содержит 26 страниц. В обзоре литературы автор, используя данные современных научных публикаций, проводит обобщение вопросов истории изучения и эпидемиологии ХСГ, этиологии, патогенеза и патоморфологии ХСГ, проводит анализ современного состояния проблемы диагностики неврологического статуса, когнитивных функций, психо-эмоционального состояния и нейровизуализационных данных при ХСГ, выявление основного осложнения ХСГ – развития рецидивов. Рассмотрены подходы к ведению данной патологии, как с консервативным, так и с оперативным лечением. Представлены данные о роли генетических полиморфизмах в васкулогенезе, воспалении и фибринолизе.

В главе 2, занимающей 20 страниц, приведена характеристика исследуемых 246 пациентов с ХСГ и 65 человек, перенесших легкую черепно-мозговую травму без формирования ХСГ. Последовательно изложено формирование групп с наличием и отсутствием рецидивов ХСГ согласно поставленным задачам.

В исследовании использованы традиционные клинические, лабораторные, инструментальные методы с метрологической поверкой их точности. Детально описаны методы исследований неврологических нарушений с использованием шкал Маркуолдера и NOS-TBI, когнитивных и тревожно-депрессивных нарушений по шкалам MoCA и HADS. Представлены все этапы выполнения молекулярно-генетических методов с

применением полимеразной цепной реакции. Статистический анализ полученных данных выполнен с применением методик с учетом поставленных задач и соответствовал принципам доказательной медицины.

Глава 3 посвящена подробному изучению когнитивных, психоэмоциональных показателей с использованием оценочных шкал MoCA и HADS у больных с ХСГ в периодах до и после лечения, а также при развитии рецидивов ХСГ.

Дана характеристика основных показателей неврологического статуса с помощью балльной оценки по шкалам Маркуолдера и NOS-TBI с определением при сравнительном анализе их диагностической значимости. Полученные данные КТ и МРТ головного мозга при сопоставлении с показателями HIF-1 α и S100B отражали степень повреждения и гипоксии мозговой ткани на фоне прогрессирования и рецидивирования ХСГ. Статистическими методами рассчитаны критические уровни HIF-1 α и S100B, при которых выявляли рецидивы ХСГ.

Глава 4 представляет анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизмов генов васкулоэндотелиального фактора, ингибитора активатора плазминогена 1 и интерлейкина 6 в группах пациентов с ХСГ, а также наличие связи заболевания с исследованными полиморфизмами. Проведен анализ распределения генотипов исследованных полиморфизмов в группах больных с ХСГ с различной степенью клинико-неврологических, нейропсихологических, нейровизуализационных показателей, уровнями HIF-1 α и S100B. Разработаны математические модели, позволяющие на основании установленных предикторов риска прогнозировать развитие и рецидивирование ХСГ.

В разделе «Анализ и обобщение результатов» систематизированы и обобщены полученные данные. Раздел написан логично и последовательно, его содержание достаточно полно отображает основные результаты проведенных исследований. Результаты собственных исследований сопоставлены с данными литературы, что позволяет объективно оценить

вклад автора в решение изучаемой проблемы. Выводы диссертационного исследования Кардаш В.П. сформулированы четко, соответствуют поставленным задачам, обоснованы и вытекают из полученных результатов исследования.

В практических рекомендациях обобщены практические разработки, эффективность которых подтверждена в ходе проведенных исследований. Список литературы оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями и, в основном, содержит научные публикации последних 5 лет.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе Кардаш В.П., основывается на использовании современных, прошедших метрологическую поверку средств, и методов исследований, достаточном объеме клинического материала, использовании методик, адекватных поставленным задачам и применении современных методов статистического анализа.

Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных и проверяемых фактах, которые согласуются с имеющими опубликованными данными. Использованы авторские данные и результаты, полученные ранее по рассматриваемой тематике исследований. Установлено, что полученные результаты в качественном и количественном выражении имеют совпадение с данными, представленными в литературных независимых источниках.

Научная новизна положений доказана на основании тщательного анализа русскоязычных и англоязычных источников научной литературы. Автором уточнены особенности клинико-неврологических нарушений у пациентов с ХСГ до и после лечения, а также с отсутствием и наличием рецидивов.

При проведении комплексного клинико-неврологического, инструментального и молекулярно-генетического исследования были

получены новые данные о влиянии генетических маркеров rs2010963 гена VEGFA, rs1799768 гена PAI-1, rs1800795 гена IL6 на клиническое течение ХСГ и развития рецидивов. 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 провоцировало рецидивы ХСГ. Носительство С-аллели rs2010963 гена VEGFA и генотипа GG и G-аллели rs1800795 гена IL6, 5G-аллели rs1799768 гена PAI-1, связанных с риском развития ХСГ и рецидивирования, влияло на тяжесть неврологического дефицита и нейропсихологического состояния пациентов.

Содержание HIF-1 α и S100B влияло на характер клинического течения ХСГ и послеоперационный исход, установлены значения критических концентраций HIF-1 α и S100B для прогнозирования риска развития рецидивов ХСГ. Автором показано влияние уровней HIF-1 α и S100B на формирование структурных нарушений головного мозга, сопровождающих выраженный неврологический дефицит.

Разработанные математические модели позволяют выделить группы риска с развитием ХСГ и прогнозировать неблагоприятное течение с развитием рецидивов ХСГ.

По теме диссертации опубликовано достаточное количество печатных работ, в том числе 7 статей, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики и Луганской Народной Республики для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Объем диссертации, структура и ее оформление соответствуют требованиям, предъявляемым Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики к работам, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертационная работа Кардаш В.П. написана грамотным научным языком и производит позитивное впечатление. Принципиальных замечаний по работе нет. Автореферат напечатан в соответствии с существующими требованиями и полностью отражает цель, задачи, выводы, практические рекомендации и основные положения диссертации

В порядке обсуждения хотелось бы получить от диссертанта ответы на следующие вопросы:

1. Какие, на Ваш взгляд, можно было исследовать церебральные маркеры, связанные с повреждением головного мозга в результате формирования хронических субдуральных гематом?

2. Не проводили ли Вы связь между наличием у пациентов атрофии головного мозга и развитием хронических субдуральных гематом? Какое влияние на развитие хронических субдуральных гематом может иметь атрофия головного мозга?

Заключение

Диссертационная работа Кардаш Виты Петровны на тему: «Роль клиничко-генетических факторов в развитии хронических субдуральных гематом» посвящена актуальной проблеме современной неврологии и является полностью завершенным научным исследованием. По актуальности темы, научной новизне, клиничко-патогенетической направленности, практическому значению, методическому и методологическому уровню диссертационная работа отвечает требованиям п. 2.2. «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Совета Министров ДНР от 27.02.2015 г. №2-13, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Кардаш Вита Петровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни

Официальный оппонент

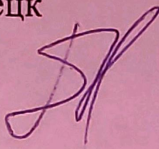
Старший научный сотрудник, Ученый

секретарь Института неотложной и

восстановительной хирургии имени

В.К. Гусака МЗ ДНР, г.Донецк

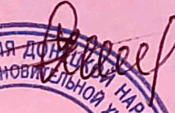
к. мед. н,



Дюба Динара Шамильевна

Официальный оппонент – кандидат медицинских наук, доцент, Дюба Динара Шамильевна согласна на автоматизированную обработку персональных данных.

Адрес места работы: Донецкая Народная Республика. 283045, г. Донецк, пр.Ленинский 47, тел.: +7 (949) 330-03-43, e-mail: doctordinara@mail.ru

Подпись Дюба Д.Ш.
заверено  Н.В. Лалогов
главный врач отдела кадров

