

Отзыв

официального оппонента профессора кафедры нервных болезней и нейрохирургии
Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской
Федерации (Сеченовский Университет), доктора медицинских наук Дамулина Игоря
Владимировича на диссертационную работу Дубовицкой Юлианы Игоревны
«Асептический тромбоз церебральных венозных синусов», представленную на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
14.01.11 – Нервные болезни

Актуальность темы выполненной работы

Тромбоз мозговых вен и венозных синусов является одной из актуальных проблем современной неврологии, что в значительной степени определяется недостаточной изученностью данной проблемы. Церебральный венозный тромбоз возможен в любом возрасте, однако чаще встречается среди лиц трудоспособного возраста. Диагностика этой патологии крайне затруднительна из-за значительной variability клинической картины. Предрасполагающими факторами к развитию тромбоза церебральных венозных синусов являются: применение пероральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии, беременность и послеродовой период, инфекционные и воспалительные заболевания (в частности, синуситы), опухоли, тромбофилические нарушения, коллагенозы и васкулиты, черепно-мозговая травма, катетеризация яремной вены, прием психоактивных веществ и др. При этом часто у пациентов не удается определить причину асептического тромбоза церебральных венозных синусов.

Взгляды на клинику, диагностику и лечение асептического тромбоза церебральных венозных синусов не подкрепляются большим числом собственных наблюдений или сводными данными.

Все это определяет актуальность данного диссертационного исследования.

Таким образом, актуальность темы диссертационной работы Дубовицкой Ю.И. не вызывает сомнений.

Целью проведенного исследования было выявление клинических особенностей асептического тромбоза церебральных венозных синусов и оценка вклада нарушений гемостаза и тромбофилических генетических полиморфизмов в его развитие.

Достоверность и новизна результатов работы

Автором было приведено обследование 85 пациентов с асептическим тромбозом церебральных венозных синусов в возрасте от 18 до 75 лет. 50 пациентов были госпитализированы в остром периоде заболевания, у 35 пациентов давность тромбоза составляла от 1 до 10 месяцев. В работе были использованы современные высокоинформативные методы нейровизуализации, биохимические и медико-генетические методики.

Исследование выполнено на современном научном уровне, в нем представлено достаточное количество наблюдений, четко сформулированы цель и задачи, представлен оригинальный дизайн исследования, проведен тщательный анализ полученных данных с их детальной статической обработкой, что позволяет утверждать о достоверности научных положений диссертации.

В работе изучены причины, клинические, нейровизуализационные и лабораторные особенности асептического тромбоза церебральных венозных синусов. Определена диагностическая значимость нейровизуализационных и лабораторных методов исследования при этой патологии. Показана необходимость проведения МР- или КТ-веносинусографии в остром периоде тромбоза церебральных венозных синусов.

Проведена комплексная оценка гемостаза и наследственных факторов гиперкоагуляционных состояний при асептическом тромбозе церебральных венозных синусов, а также установлена частота полиморфизмов генов системы гемостаза и метионин-гомоцистеинового обмена.

Таким образом, проведенное исследование позволило оценить факторы риска и маркеры тромбоза, которые могут быть использованы для планового и скринингового обследования пациентов.

Обоснованность научных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации соискателя, не

вызывает сомнений. Достоверность положений и выводов доказана результатами исследования. Выводы целиком основаны на результатах проведенных исследований и вытекают из материалов диссертации.

Ценность для науки и практики диссертационной работы

В работе выявлена частота развития изолированного и множественного тромбоза с вовлечением двух и более церебральных венозных синусов. Определена частота вовлечения различных церебральных венозных синусов. Показано, что основными факторами риска развития асептического тромбоза церебральных венозных синусов у женщин являются прием контрацептивов (25,5%), коагулопатия (14,9%), гипергомоцистеинемия (12,8%), беременность (8,5%); у мужчин - коагулопатия и гипергомоцистеинемия (28,9% и 15,8% соответственно). Показано, что диффузная головная боль при тромбозе церебральных венозных синусов встречается у подавляющего числа больных. Повышенная тромбогенная активность крови и сосудистой стенки подтверждена выявленным повышением уровня VIII фактора свертывания, снижением уровня антитромбина III, протеина С и S в сочетании с увеличением уровня антигена к фактору Виллебранда. В работе выявлены наиболее характерные полиморфизмы в генах системы гемостаза и метионин-гомоцистеинового обмена при асептическом тромбозе церебральных венозных синусов, показана частота каждой отдельной мутации этих генов.

Сформулированы практические рекомендации по диагностике тромбоза церебральных венозных синусов, основанные на клинической картине заболевания, данных лабораторных и инструментальных методов исследования. Показана целесообразность проведения ДНК-диагностики мутаций в генах системы гемостаза и метионин-гомоцистеинового обмена.

Оценка содержания диссертации, её завершенность

Диссертационная работа Дубовицкой Ю.И. построена по традиционной схеме и изложена на 141 страницах машинописного текста, содержит 30 таблиц, 7 иллюстраций и состоит из следующих разделов: оглавление, введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение, выводы и практические

рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы и приложения. Библиографический указатель включает 228 источников, из них 17 отечественных и 211 — зарубежных авторов.

Оглавление диссертации правильно отражает названия глав работы.

Работа написана хорошим научным языком. Введение диссертации содержит данные об актуальности и современном состоянии данной проблемы, цели и задачах исследования, научной новизне, теоретической и практической значимости исследования, методологии исследования и положениях, выносимых на защиту.

В обзоре литературы представлены современные данные об эпидемиологии и патофизиологических механизмах развития церебрального венозного тромбоза. Подробно освещены факторы риска развития данного заболевания. Рассматриваются особенности диагностики и лечения. Приведены данные о прогнозе церебрального венозного тромбоза. Автор продемонстрировала глубокое знание предмета изучения.

В главе «Материал и методы исследования» представлен дизайн исследования, описаны критерии включения и исключения пациентов в исследование, использованные клинические шкалы, а также инструментальные методы обследования, включая нейровизуализационные (МРТ в различных режимах и МР-веносинусография), лабораторные и молекулярно-генетические методы исследований, статистические методы обработки полученных результатов.

В главе «Результаты исследования» подробно описана исследуемая группа пациентов. Автором установлено, что в 76,5% случаев у пациентов наблюдался множественный тромбоз с вовлечением двух и более синусов. Показано, что наиболее часто в тромбоз вовлекаются левые поперечный и сигмовидный синусы.

Оценены факторы риска, ассоциированные с развитием церебрального венозного тромбоза среди мужчин и женщин. Проанализированы выявляемые при нейровизуализационном исследовании изменения головного мозга. Проведена оценка клинической картины развития заболевания. Обнаружена взаимосвязь между наличием очагового поражения вещества головного мозга и развитием судорожного припадка, наличием двигательных, речевых нарушений и угнетением сознания. Выявлена положительная корреляция между наличием тромбоза верхнего сагиттального

венозного синуса - и развитием судорожного припадка, между тромбозом верхнего сагиттального венозного синуса - и наличием признаков нарушения венозного оттока, между тромбозом прямого церебрального синуса - и угнетением сознания.

Описаны показатели гемостаза у пациентов с тромбозом церебральных вен и венозных синусов. Установлено, что в 94% случаев были обнаружены мутации в генах системы гемостаза, а в 86% - мутации в генах метионин-гомоцистеинового обмена. Выявлено, что более чем в половине случаев было диагностировано повышение общего уровня гомоцистеина в плазме более 15 мкмоль/л, при этом гипергомоцистеинемия чаще встречалась среди мужчин. При сравнении концентраций общего гомоцистеина в плазме крови у пациентов с мутацией или без таковой в гене MTHFR A1298C и в гене MTRR A66G были получены статистически значимые различия.

В главе «Обсуждение результатов» проводится подробный анализ полученных данных и их сравнение с данными отечественных и зарубежных авторов.

В Заключении представлены выводы и практические рекомендации. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы и соответствуют поставленной цели и задачам. Практические рекомендации доступны для применения в клинической работе.

Библиографический список соответствует ссылкам по тексту диссертации.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

По результатам диссертационной работы опубликовано 6 научных работ, в том числе 2 статьи в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Материалы диссертации были представлены в виде устных и постерных сообщений на всероссийских конференциях и конгрессах.

Оформление работы соответствует требованиям ВАК. Стиль изложения материала качественно передает содержание диссертации.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат соответствует основным положениям диссертации, в нем отражены актуальность темы, научная новизна, практическая значимость, основные результаты и их обсуждение, выводы и практическая значимость.

Замечания.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Следует отметить, что в работе не проводился анализ динамики клинических проявлений у обследованных больных, а использование для оценки головной боли Визуальной аналоговой шкалы можно было бы дополнить более детальным описанием цефалгических проявлений. Ряд положений, выносимых на защиту (№1 и №2) являются очевидными. Кроме того, желательно было бы конкретизировать терапевтический аспект «Практических рекомендаций» с учетом полученных автором данных.

Высказанные пожелания носят рекомендательный характер и могут быть решены в последующих исследованиях автора.

Совместных работ с соискателем не имею. Не являюсь членом экспертного совета ВАК.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Дубовицкой Юлианы Игоревны на тему «Асептический тромбоз церебральных венозных синусов» является законченной и самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – изучение клинических особенностей асептического тромбоза церебральных венозных синусов и оценка вклада нарушений гемостаза и тромбофилических генетических полиморфизмов в его развитие. Результаты диссертационного исследования имеют важное практическое и теоретическое значение для клинической неврологии.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Дубовицкой Юлианы Игоревны полностью соответствует

