

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Ованесян Ирэны Гургеновны на тему: «Комплексная оценка системы цитокинов и агрегатного состояния клеток крови в патогенезе ишемического инсульта», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.00.07- «Неврология, психиатрия и наркология»

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) отличаются широкой распространенностью, высокой смертностью и, впоследствии, значительной инвалидизацией выживших пациентов. По данным многочисленных эпидемиологических исследований, ежегодно в мире регистрируется 10,3 миллиона случаев инсульта, из них 6,5 миллионов заканчиваются летальным исходом. Экономические затраты на лечение, реабилитацию, вторичную профилактику пациентов, перенесших инсульт, огромны. Большой проблемой в настоящее время является «омоложение» инсульта, что также вносит значительный вклад в экономические потери, которое несет либо государство, либо страховые компании, либо, непосредственно, семьи пациентов. Таким образом, ЦВЗ имеют огромную значимость не только с точки зрения здоровья каждого отдельного человека, но и здоровья нации в целом.

Не вызывает сомнений значимость проблемы ЦВЗ для Республики Армения, в которой с 2000 по 2018 гг. наблюдается неуклонный рост показателей как впервые выявленной заболеваемости, так и общей заболеваемости/распространенности как ЦВЗ, так и инсульта. Следует подчеркнуть исключительную своевременность и актуальность исследования, посвященного изучению связи цитокинового статуса и агрегатного состояния крови, в связи с эпидемией коронавирусной инфекции.

Исходя из вышеизложенного, актуальность темы представленного диссертационного исследования не вызывает сомнений.

Учитывая как важность рассматриваемой затронутой проблемы, так и большой объем собственного фактического материала, автор распределила материал диссертации на шесть частей, при этом в первой части (обзор литературы) выделила 2 раздела. Все части и разделы, в свою очередь, включают несколько взаимосвязанных глав. Такое несколько необычное (в отличие от классического стиля) построение облегчает восприятие обширного материала. Диссертация изложена на 298 страницах, состоит из введения, обзора литературы, пятнадцати глав, содержащих результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 277 наименований источников литературы, а также 1-ой схемы, иллюстрирующей концепцию о взаимосвязанной роли систем микроциркуляции и цитокинов в патогенезе ишемического инсульта и 1-го приложения, содержащего перечень условных обозначений, терминов и аббревиатур, использованных в тексте диссертации. Работа иллюстрирована 149-ю таблицами и 23-я рисунками. Работа написана четким научным языком, хорошо структурирована, что позволяет читателю без труда ориентироваться в сложном и обширном материале.

Во введении четко обоснована актуальность проблемы исследования, сформулированы цель и задачи исследования, изложены научная новизна и практическая ценность исследования.

В обзоре литературы автор анализирует современные представления об агрегатных свойствах клеток крови (АСКК) в норме, о системе цитокинов, ее роли в гомеостазе и проводит скрупулезный сравнительный анализ имеющихся литературных данных о роли систем АСКК и цитокинов в патогенезе ишемического инсульта (ИИ). На основании критического осмысления проанализированной литературы автор приходит к выводу о том, что, несмотря на достаточное освещение в мировой литературе систем цитокинов и АСКК в гомеостазе, данные о связи между состоянием АСКК, системой цитокинов и неврологическим статусом больных ИИ отсутствуют. Соответственно, требует изучения взаимосвязанная роль систем АСКК и

цитокинов в патогенезе ИИ. По мнению автора, причиной противоречивости и фрагментарности данных литературы является проведение клинических исследований без применения методологии доказательной медицины (ДМ). Весьма ценным является проведенный автором в этой части работы, анализ эпидемиологических аспектов ЦВЗ, в общем, и ИИ, в частности, в Армении и сравнение полученных результатов с показателями из других регионов.

В Части 2 (Материал и методы исследования) автор приводит детальную характеристику наблюдавшейся выборки больных с учетом основных особенностей ИИ, приводит оценку факторов риска и частоты и структуры сопутствующих заболеваний (конфаундеров). Важным положительным моментом является строгое следование автором методологии ДМ. В соответствии с поставленной целью автором проведено наблюдательное проспективное клиническое когортное исследование «до-после». В данном разделе приведено описание использованных диагностических критериев и инструментально-лабораторных методов диагностики.

Особо следует отметить серьезный подход к анализу материала. В частности, автором при помощи соответствующих алгоритмов были рассчитаны необходимые объемы выборки больных для проведения наблюдательных проспективных клинических исследований. Полученные результаты проанализированы с применением адекватных методов статистики. Методы анализа выбирались автором в зависимости от характера распределения переменных.

Части 3–6 посвящены описанию результатов собственных исследований. Автор проводит большой объем первичного фактического материала, полученные данные анализируются при помощи различных методов, в том числе, с использованием множественных сравнений с выявлением корреляционных связей между состоянием системы АСКК, цитокинового профиля и основными характеристиками неврологического статуса больных ИИ, а также исходом ИИ. Детально описаны выявленные

связи между состоянием про- и противовоспалительных цитокинов, а также взаимосвязь между цитокиновым профилем, с одной стороны, и параметрами агрегатного состояния крови – с другой. Проведено детальное изучение связи между особенностями клинического состояния больных, течения заболевания, с одной стороны, и результатов лабораторного и инструментального обследования – с другой.

Значительный интерес представляет глава XXI, в которой автор успешно решает одну из важных поставленных задач – определение сравнительной прогностической значимости показателей АСКК и интерлейкинов в острейшем периоде ИИ. Решению этой задачи помогло строгое следование принципам ДМ, в частности, планирование исследования, правильное использование современных методов медицинской статистики.

В разделе «Заключение» автор проводит обобщающий анализ полученных результатов исследования, сопоставляет полученные результаты со сведениями, полученными другими исследователями. Сделанные выводы соответствуют поставленным цели и задачам, органично вытекают из сути работы. Практические рекомендации имеют существенную значимость для реальной клинической практики и могут быть использованы во врачебной деятельности.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. Автором впервые убедительно продемонстрирована тесная связь между углублением расстройств АСКК и повышением уровня интерлейкинов IL-1b и IL-6 в крови в острейшем периоде ИИ и уменьшением этих расстройств в последующем. Доказано наличие реципрокных отношений между уровнем провоспалительных IL-1 β и IL-6 и противовоспалительного IL-4 интерлейкинов в остром периоде ИИ, установлено существование взаимно потенцирующих эффектов между уровнем провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α в острейшем и остром периодах ИИ. Продемонстрирована связь между уровнем цитокинов в крови, состоянием

системы АСКК и неврологическим статусом больных ИИ. Получены новые сведения о связи между состоянием АСКК и исходом ИИ. Исключительную ценность имеют впервые полученные данные о связи между уровнем цитокинов в крови и цереброспинальной жидкости и исходом ИИ. Убедительно показана прогностическая значимость показателей агрегации тромбоцитов в отношении наступления летального исхода при ИИ.

Полученные результаты не вызывают сомнения и представляются достоверными, т.к. основаны на результатах наблюдения за репрезентативной выборкой больных в условиях четко спланированного исследования, использованием современных информативных диагностических инструментов, детальным статистическим анализом полученного материала.

Основные положения диссертационного исследования И. Г. Ованесян изложены в 39 печатных работах, в том числе, в рецензируемых изданиях. Автореферат изложен четко, содержит основные положения диссертационного исследования. Основные положения диссертационной работы были обсуждены на региональных и международных научно-практических конференциях.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе И. Г. Ованесян нет. Имеются отдельные недочеты в виде стилистических неточностей, более лаконично можно было изложить обзор литературы. Вместе с тем, указанные замечания не носят принципиального характера и, ни в коей мере, не снижают высокой оценки работы, значимости полученных результатов и сделанных выводов и практических рекомендаций.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Ованесян Ирэны Гургеновны, выполненная при научном консультировании д.м.н. профессора Ара Михайловича Минасяна на тему: «Комплексная оценка системы цитокинов и агрегатного состояния клеток крови в патогенезе ишемического инсульта», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук,

представляет собой оригинальное законченное исследование, вносящее существенный вклад в решение научной проблемы, содержащее решение актуальной для медицинской науки проблемы прогнозирования исхода ишемического инсульта на основании оценки состояния системы цитокинов и агрегатного состояния крови. Представленная работа соответствует требованиям ВАК Республики Армения, предъявляемым к докторским диссертациям, а сам автор заслуживает присвоения искомой степени.

Официальный оппонент

Профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и
медицинской генетики лечебного факультета
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, д.м.н.,

Камчатнов Павел Рудольфович

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
Телефон/факс: 8 (495) 434-31-74
Официальный интернет сайт: <http://rsmu.ru/>
E-mail: rsmu@rsmu.ru

