

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, ректора и заведующего кафедрой неврологии, медико-социальной экспертизы и реабилитации ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Министерства труда и социальной защиты РФ на диссертацию Чев Ли Пенг на тему: «Особенности клиники и диагностики тромбозов церебральных сосудов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11- нервные болезни

Актуальность исследования

Ежегодно в России происходит более 450 тысяч инсультов, из них 350 тысяч – ишемических и 100 тысяч геморрагических, и около 200 тысяч больных погибают от инсульта в течение года. Заболеваемость инсультом в России составляет 2,5-3 случая на 1000 населения, а смертность – 1 на 1000. Летальность в остром периоде инсульта высока и достигает 35% и в течение года прибавляется еще 12,15% случаев, достигая 47%. Следует отметить, что постинсультная инвалидизация занимает одно из первых мест и составляет 3,2 случая на 10 тысяч населения. Каждый год мы сталкиваемся с развитием повторного инсульта у 100-120 тысяч пациентов. Повторный инсульт развивается у 10% больных в течение первого года и еще у 5% - в течение второго года после острого сосудистого эпизода (ТИА или ОНМК). В целом, около 17% инсультов являются повторными. Из более, чем 1 млн. лиц, перенесших инсульт, и проживающих в России, 80% остаются инвалидами. В последние годы большое внимание стало уделяться возникновению инсультов у лиц молодого возраста, у которых до 35% инсультов остаются криптогенными. Проводимые молекулярно-генетические исследования у таких больных указывают на значительную роль наследственной тромбофилии и антифосфолипидного синдрома в возникновении инсульта. Также много внимания стало уделяться острым венозным расстройствам мозгового кровообращения, летальность при которых составляет до 12,5% при наличии лечения, а без лечения достигает 48%. Несмотря на достигнутые к настоящему времени успехи в диагностике инсультов, остаются нерешенными некоторые вопросы, связанные с особенностями клинического течения, дифференциальной диагностики и диагностики артериальных и венозных тромбозов мозговых сосудов, что в ряде случаев приводит к запоздалому началу необходимых лечебных и профилактических мероприятий. Таким образом, актуальность темы диссертационного исследования определяется не только ее большим практическим, но и социально-экономическим значением.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

В процессе работы над диссертацией было обследовано достаточное количество больных, 138 пациентов с сосудистой патологией головного мозга, которая была связана с тромбозами или особенностями строения артерий и вен головного мозга. Все пациенты были разделены на 3 группы, первую из которых составили 47 пациентов с тромбозами церебральных артерий. Эта группа была разделена на 2 подгруппы: 1а, которую составили

17 больных с тромбозом при отсутствии атеросклеротических бляшек или наличии гемодинамически незначимых атеросклеротических бляшек церебральных или брахиоцефальных артерий и 1б, в которую было включено 30 пациентов с атеротромбозом. Вторая группа состояла из 24 больных с тромбозом мозговых венозных синусов и вен или тромбозом вен сетчатки. В группу 3 были включены 67 больных с острой сосудистой церебральной патологией другой этиологии, за исключением тромбоза церебральных сосудов. Третья группа также была разделена на 2 подгруппы: 3а – больные с острой цереброваскулярной патологией с выявленными при обследовании особенностями строения артериальной или венозной сети головного мозга и без наличия значимых стенозов церебральных или цервикальных сосудов (53 больных); 3б - больные с острой церебральной патологией другой этиологии: кардиоэмболия, незаращение открытого овального отверстия, криптогенный инсульт, генетические мутации в различных сочетаниях, без наличия значимых стенозов церебральных или цервикальных сосудов или вариантов их строения (14 больных).

Автором проводился тщательный неврологический осмотр больных, использованы современные лабораторные, молекулярно-генетические, ультразвуковые и лучевые методы исследования для диагностики сосудистой патологии головного мозга и свертывающей системы крови. В дальнейшем был проведен подробный статистический анализ всех полученных данных, и полученные результаты сопоставлены у больных разных групп. В целом, результаты, полученные в диссертационной работе, статистически достоверны и обоснованы. Научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на результатах исследования и полностью соответствуют поставленной цели и задачам.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования.

Научная новизна работы Чев Ли Пенг заключается в том, что ею было проведено комплексное клинико-инструментальное исследование, которое позволило автору уточнить этиологические и предрасполагающие факторы развития ишемического инсульта, особенности клинической картины и диагностики у больных с тромбозами церебральных артерий, синусов, вен и вен сетчатки разных возрастных групп.

В своем исследовании автор подтвердила множественность этиологических и предрасполагающих факторов, включая генетическую предрасположенность, в развитии тромбоза церебральных сосудов у лиц молодого возраста по сравнению с пациентами старшей возрастной группы. Было показано, что у больных молодого возраста с церебральным венозным тромбозом и тромбозом вен сетчатки в клинической картине преобладают общемозговые симптомы, а у больных старше 45 лет – очаговые неврологические симптомы.

С помощью дополнительных методов исследования была доказана вероятность одновременного выявления церебрального венозного тромбоза и

тромбоза вены сетчатки, тромбоза церебральных артерий и вен, а также тромбирования нескольких церебральных венозных синусов.

Автор детально проанализировала лабораторные изменения, касающиеся коагуляционных свойств крови, у больных с тромбозом церебральных сосудов в острый и последующие периоды острого сосудистого эпизода. Ею была подтверждена информативность ультразвуковых методов исследования церебральных сосудов в диагностике тромбоза артерий и глубоких вен мозга, а также вариантов строения сосудов мозга.

Чев Ли Пенг провела анализ литературы и 18 собственных наблюдений, на основании чего у пациентов молодого возраста была установлена определенная генетическая предрасположенность к возникновению тромбозов церебральных венозных синусов и артерий, а также предрасположенность к развитию повторных инсультов (ассоциированных с другими этиологическими факторами). В результате автором были предложены критерии для выделения больных молодого возраста в группу повышенного риска развития повторного инсульта или острого сосудистого эпизода путем выявления при генетическом исследовании на тромбозы и тромбоэмболические осложнения гомозиготной мутации в одном или нескольких генах с одновременным обнаружением одного или нескольких гетерозиготных и/или немутантных генов (в совокупности с другими этиологическими факторами). Таким образом, автор доказывает необходимость комплексного обследования больных с тромбозом церебральных сосудов, включая офтальмоскопию, лабораторные, генетические исследования (особенно у лиц молодого возраста), ультразвуковую визуализацию и нейровизуализацию как артерий, так и вен головного мозга. Больным с тромбозом вен сетчатки для исключения церебрального венозного тромбоза автор рекомендует дополнительное проведение неврологического обследования.

Структура, объем и оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 175 страницах машинописного текста, написана хорошим литературным языком, и состоит из введения, обзора литературы, 3-х глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 189 источников, в том числе 83 отечественных и 106 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 23 таблицами, 23 схемами и 18 рисунками.

Во введении автор обосновывает актуальность проблемы, формулирует цели и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, а также раскрывает научную новизну и практическую значимость работы.

В обзоре литературы подробно представлены современные литературные сведения о состоянии проблемы инсульта в России и в мире, детально обозначены вопросы этиологии, клинической, лабораторной, генетической, инструментальной и лучевой диагностики инсультов у пациентов с тромбозами церебральных артерий, венозных синусов и вен сетчатки. Подробно изложены основные аспекты диагностики инсультов у лиц молодого возраста. Подробность изложения материала свидетельствует о достаточной информированности автора о современном состоянии этого вопроса.

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, доказывается адекватным объемом исследования с использованием современных методов, которые подробно и исчерпывающе описаны во второй главе диссертационной работы.

В соответствии с поставленными задачами были обследованы 138 пациентов (средний возраст 50,83 г.) с цереброваскулярной патологией, связанной с тромбозами или особенностями строения церебральных сосудов. Пациентам выполнялись следующие лабораторные исследования: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, Д-димер, антитромбин III, гомоцистеин, развернутая диагностика антифосфолипидного синдрома, тест на волчаночный антикоагулянт, молекулярно-генетические исследования на тромбозы и тромбоэмболические осложнения, общий анализ мочи.

С целью оценки проходимости магистральных артерий головы и шеи применялись дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и транскраниальная доплерография, отдельным больным – церебральная ангиография. С целью нейровизуализации выполнялась спиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография головного мозга; использованы программы МР-ангиографии и МР-венографии.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением программы «Анализ данных», входящей в состав надстроек электронных таблиц Microsoft Excel и пакета компьютерных прикладных программ SAS. Для оценки взаимосвязи между показателями использовались метод таблиц сопряженности, критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера, дисперсионный анализ для зависимых и независимых выборок (ANOVA REPEATED). В случае малого числа наблюдений для сравнения показателей в группах использовались непараметрический анализ Краскела – Уоллиса, в других случаях – однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, а затем анализ Тьюки.

В третьей главе диссертации «Результаты и их обсуждение» проводится детальная оценка клинических характеристик пациентов, их неврологического статуса, анализируются данные дополнительных методов исследования.

Было показано, что у больных с тромбозом церебральных артерий, перенесших острый сосудистый эпизод, преобладали очаговые неврологические симптомы соответственно нарушенному бассейну артериального кровоснабжения головного мозга (преимущественно бассейн ВСА и СМА – 52,2%), в частности, дизартрия (42,6%) и бульбопсевдобульбарный синдром (25,5%). Что касается больных с церебральным венозным тромбозом, перенесших инсульт, то очаговые неврологические симптомы также соответствовали зоне поражения головного мозга, но эта зона обычно отличалась от бассейна артериального кровоснабжения, и у этих больных значительно чаще наблюдались общемозговые симптомы, включая головную боль (73,7%) и эпилептические припадки (31,6%), а у 3 пациентов (15,8%) выявлена картина псевдоопухоли мозга. 80% больных с тромбозом вен

сетчатки жаловались на усиление или возникновение головной боли при первом эпизоде или обострении тромбоза вен сетчатки.

Автором была выявлена возможность одновременных тромботических и нетромботических изменений церебральных артерий и вен у 55,9% пациентов, одновременное выявление тромбоза церебральных и/или шейных артерий и вен атеротромботической или тромбофилической природы у 5,9% и сочетание варианта развития церебральных артерий и вен, главным образом, в виде гипоплазии позвоночной артерии и синусов у 26,5%.

Детально проанализированы результаты нейровизуализации. Варианты развития церебральных артерий автором обнаружены в 78,1% наблюдений, а вариант развития церебральных синусов в 47,2% случаев. У 43% пациентов наблюдалось сочетание двух или нескольких вариантов развития церебральных артерий. Автор выявила сужение (гипоплазию) поперечного синуса у 47,2% больных, и это был наиболее часто встречающийся вариант развития церебральных венозных синусов, выявляемый при нейровизуализации, который чаще всего и тромбируется (57,9%). У 31,6% пациентов с церебральным венозным тромбозом отмечалось вовлечение нескольких синусов. При исследовании МРТ в динамике автор показала, что в позднем периоде после тромбоза чаще наблюдается реканализация венозных синусов (15,8%) по сравнению с реканализацией артерий (7,1%). У больных с тромбозом вен сетчатки была отмечена асимметрия поперечных синусов, и у части – асимметрия сигмовидных синусов.

В четвертой главе диссертации «Цереброваскулярная патология у лиц молодого возраста», проанализированы данные 52 больных молодого возраста (19-45 лет) и проведено сравнение с 55 больными более старшего возраста.

Детально анализируется этиология инсульта у лиц молодого возраста и обсуждаются варианты тромбоза магистральных артерий головы и шеи, варианты строения церебральных артерий и клинические проявления инсульта у лиц молодого возраста; проводится оценка неврологического статуса пациентов инсультом молодого возраста по Шкале Бартел при поступлении и выписке.

Автор указала на полиэтиологичность развития инсульта у больных молодого возраста, в частности, у 35,7% пациентов отмечена гипертоническая болезнь; в 21,4% инсульт был криптогенным и развивался в 2 раза чаще в каротидном, чем в вертебрально-базилярном бассейне.

Автором не было выявлено значимого отличия в частоте выявления окклюзии или субокклюзии позвоночной артерии, окклюзии или субокклюзии внутренней сонной артерии или общей сонной артерии у больных инсультом молодого и более старшего возраста, в то же время диссекция позвоночной артерии была обнаружена только у пациентов молодого возраста. Убедительно было показано, что при возникновении тромбоза внутренней сонной или позвоночной артерии у пациентов молодого возраста, необходимо исключать генетическую предрасположенность к тромбозам, включая наследственную тромбофилию. Последняя была диагностирована у 28,6% обследованных

пациентов молодого возраста. Положительный тест на антифосфолипидный синдром выявлен еще в 42,9%.

Практические рекомендации

Основываясь на результатах выполненного исследования, автором сформулирован ряд практических рекомендаций. Практической значимостью диссертационного исследования явилось определение критериев для выделения больных молодого возраста в группу повышенного риска развития повторного инсульта или острого сосудистого эпизода путем проведения генетических исследований на тромбозы и тромбоэмболические осложнения. Автор доказала необходимость комплексного расширенного динамического изучения всей сосудистой системы головного мозга (как артерий, так и вен) при обнаружении тромбоза или подозрении на тромбоз церебральных сосудов с использованием лабораторных, молекулярно-генетических (у лиц молодого возраста), инструментальных и лучевых методов исследования.

Выводы целиком основаны на результатах проведенных исследований и вытекают из материалов диссертации.

Научно-практическое значение полученных автором результатов

Результаты исследования и основные положения работы представлены в 8 печатных работах (из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобразования и 1 учебно-методическое пособие). Полученные результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс отделения неврологии №1 СПб ГУЗ «Городская многопрофильная больница №2», в работу клиник нервных болезней больницы Эрисмана и кафедры неврологии Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ.

Автореферат диссертации достаточно полно отражает содержание работы.

В процессе изучения работы возникли некоторые замечания и вопросы:

На мой взгляд, обзор литературы мог бы быть несколько сокращён за счёт общепризнанных и очевидных фактов. Имеются некоторые неточности в возрастных характеристиках пациентов во второй и третьей главе. Не по всему тексту диссертации соблюдается определённый ГОСТ при её написании. Вопросы:

1. Какие мероприятия необходимы при обнаружении у молодого пациента инсульта на фоне анамнеза венозной патологии (тромбозы или варикозное расширение вен конечностей, ТЭЛА, геморрой, варикозное расширение вен пищевода и др.)?
2. Учитывая высокую частоту встречаемости в вашем исследовании вариантов строения церебральных сосудов, можно ли утверждать, что эта особенность является триггером для развития неврологических симптомов?

