

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Вознюка Игоря Алексеевича на диссертационное исследование Даниловой Татьяны Валерьевны на тему «Церебральная ишемия и эпилепсия», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.**

### **Актуальность выполненной работы.**

Высокая степень актуальности работы Даниловой Т.В. объясняется значительной широтой распространения цереброваскулярных заболеваний их полиэтиологичностью и сложностью клинического течения в острой стадии. Развитие концепции патогенетической терапии - важнейшее направление среди задач по усовершенствованию персонализированного лечения. В исследованиях последних лет демонстрируется роль острых цереброваскулярных событий как фактора формирующего устойчивые патологические синдромы, в том числе и одного из наиболее клинически значимых - эпилептического. Являясь по существу результатом ишемического повреждения вещества головного мозга, эпилептический синдром требует целенаправленного длительного и управляемого приема средств противосудорожной направленности, сообразно стадии заболевания. Однако однозначного суждения об эффективности и дифференцированности программ лечения, а также проработанных стандартов терапии для этой ситуации нет. Совершенствование рекомендательных протоколов лечения больных с ишемией головного мозга и эпилепсией требуют обновления научных знаний о механизмах заболеваний, роли корковых и подкорковых структур головного мозга, состояния регуляторных механизмов в условиях недостаточности церебрального кровообращения.

**Цель и задачи** исследования сформулированы автором логично и последовательно, определяя главной мишенью исследования

недостаточность кровообращения головного мозга различной степени и на разных стадиях заболевания как факторы риска развития эпилепсии.

Главные компоненты научной концепции работы автора оригинальны и ясно просматриваются в сформулированных автором положениях, выносимых к защите - патогенез развития эпилепсии при ишемии имеет свою нейровизуализационную семиотику, связан с типом приступов, временем манифестации синдрома, объясняет пространственную динамику формирования очагов ишемии.

**Достоверность исследования** не вызывает сомнений, прежде всего вследствие своей репрезентативности с учетом значимого числа наблюдений (772), позволивших получить убедительные данные для обоснования ответов для всех задач диссертационной работы. Научная работа Даниловой Т.В. оптимально оснащена методически - использованы современные морфометрические методы измерения с помощью мультимодальной МРТ-визуализации, функциональные резервы мозговой ткани оценены не только основываясь на данных биоэлектрических параметров, но и на оценку реактивности церебральных сосудов. В анализе клинической картины использованы только репрезентативные синдромы.

Несомненным аргументом в пользу достоверности и обоснованности результатов и выводов, сделанных автором, является многосторонний сравнительный статистический анализ полученных данных с использованием программы Statistica for Windows (версия 11,0), применением широкого спектра методов и критериев (Пирсона хи-квадрат, критерий Краскела-Уоллиса, критерий Колмогорова-Смирнова, поправка Бонферрони, точный критерий Фишера (двухсторонний вариант), непараметрический U - критерий Манна-Уитни, многомерный логистический бинарный регрессионный анализ). Ряд выводов диссертационной работы отражает результаты детального изучения статистической ценности и степени влияния различных факторов на динамику формирования эпилептического синдрома при недостаточности кровоснабжения головного мозга.

**Научная новизна работы несомненна.** Исследование содержит значительную часть абсолютно оригинальных данных, большинство из которых обобщены и опубликованы впервые.

Даниловой Т.В. впервые обнаружены различия в характеристике структуры очагов острой ишемии у пациентов с ранними постинсультными эпилептическими припадками и у пациентов с ишемическим инсультом без развития приступов. Впервые у пациентов с ишемическим инсультом с ранними и поздними эпилептическими припадками были выявлены типичные области ишемии головного мозга специфичные для каждого полушария большого мозга, при этом у пациентов с ранними эпилептическими приступами с вектором направленности нейровизуализационного формирования ишемического очага в каудальном направлении.

Несомненно новыми данными являются сведения о том, что у пациентов с хронической ишемией головного мозга с развитием эпилептических припадков более выражены очаговые ишемические изменения головного мозга с достоверно более частой теменно-затылочной локализацией сосудистых очагов по сравнению с пациентами с хронической ишемией головного мозга без приступов. Кроме того, автором была установлена достоверная ассоциативность припадков-предвестников у больных с ишемическим инсультом со стенозами магистральных артерий головного мозга более 70%.

В ходе исследования впервые были систематизированы наиболее значимые для диагностики факты клинического и инструментального соответствия в реализации эпилептических приступов у больных с острой и хронической ишемией головного мозга - особое значение автором придается недостаточности мозгового кровообращения в системе задней циркуляции с нарушением цереброваскулярной реактивности с уменьшением перфузионного резерва в вертебро-базилярном бассейне. Впервые с помощью мультимодального обследования пациентов с острой и

хронической ишемией головного мозга были выделены факторы риска развития эпилептических припадков, позволяющие сформировать группы риска.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики.**

Результаты диссертации, полученные при изучении пациентов с острой и хронической ишемией головного мозга, бесспорно, расширяют представления о сосудистой эпилепсии.

Они демонстрируют наличие связи между ишемией определенных структур головного мозга, нарушением цереброваскулярной реактивности и развитием эпилептических припадков у больных с острой и хронической ишемией головного мозга.

Результаты исследования свидетельствуют, что мультимодальное обследование больных с острой и хронической ишемией головного мозга, включающее клинико-неврологическое, электроэнцефалографическое и нейровизуализационное обследование, а также изучение церебральной гемодинамики с обязательной оценкой состояния цереброваскулярной реактивности, позволяет выделять пациентов группы высокого риска развития эпилепсии. Именно эта группа должна подлежать внимательному анализу любых пароксизмальных состояний и подвергаться динамическому электроэнцефалографическому контролю. Наличие эпилептических припадков у пациентов с хронической ишемией головного мозга с верифицированными стенозами магистральных артерий головного мозга более 70%, должно рассматриваться как отдельный фактор риска развития инсульта и эписиндрома, их сочетание может служить безусловным показанием к проведению профилактики, включая каротидную эндартерэктомию. Выявленные в работе факторы риска развития эпилептических припадков у пациентов с острой и хронической ишемией головного мозга должны быть учтены при назначении препаратов с метаболическим активирующим эффектом. В этой группе обоснованно не приемлема терапия вазоактивными препаратами с эффектом обкрадывания.

### **Оценка содержания и завершенности диссертации.**

Результаты, полученные автором, убедительно свидетельствуют о масштабности проведенной работы и значительном творческом вкладе соискателя. В целом поставленные цель, задачи и положения выносимые на защиту были реализованы и нашли отражение в выводах и практических рекомендациях. Богатый материал диссертационного исследования дает важные ответы на все задачи, сформулированные автором.

Работа написана традиционно. Она включает оглавление, введение, обзор литературы, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающего 261 источник (из них 100 отечественных, 161 иностранных).

Диссертационная работа изложена на 244 странице машинописного текста, включающего 72 рисунка и 36 таблиц.

Во введении сформулированы актуальность исследования, степень разработанности темы исследования, цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов, личное участие автора в получении результатов, информация о публикациях, о внедрении результатов исследования, о структуре и объеме диссертации.

Первая глава включает обзор литературных данных о современных представлениях об этиологии и патогенезе эпилепсии у больных с ишемией головного мозга, клинических особенностях эпилептических припадков у больных с острой и хронической ишемией головного мозга, факторах риска развития эпилептических припадков у больных с ишемией головного мозга, роли клинических инструментальных методов исследований в диагностике эпилепсии у больных с ишемией головного мозга.

Вторая глава содержит сведения о материалах и методах диссертационного исследования. В ней подробно описаны общая

характеристика клинических наблюдений и методы исследования (клинический метод, инструментальные методы, статистические методы).

Третья глава посвящена результатам собственных исследований, в ней изложены полученные автором данные о клинической характеристике обследованных пациентов, факторах риска развития ишемического инсульта и хронической ишемии головного мозга у пациентов основной и контрольной групп, клинических особенностях эпилептических припадков у больных ишемическим инсультом и хронической ишемией головного мозга, особенностях эпилептических припадков в зависимости от времени их развития по отношению к ишемическому инсульту, частота развития эпилептических припадков у больных с ишемическим инсультом и хронической ишемией головного мозга, ранних постинсультных эпилептических припадках, неврологическом статусе у больных с ишемическим инсультом и хронической ишемией головного мозга, результатах нейровизуализации, данных электроэнцефалографии в межприступном периоде, оценке состояния просвета магистральных сосудов головного мозга по данным дуплексного сканирования, результатах анализа цереброваскулярной реактивности.

За описанием результатов исследования следует обсуждение результатов и заключение.

Выводы, сформулированные в результате проведенного исследования, полностью соответствуют полученным результатам.

Завершают диссертацию практические рекомендации по оптимальному формированию групп риска пациентов с острой и хронической ишемией головного мозга с возможным развитием эпилептических припадков и тактике ведения пациентов групп риска.

#### **Содержание автореферата.**

Автореферат написан на 44 машинописных страницах, имеет классическую структуру, включает 17 рисунков и 10 таблиц.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации, полностью отражает научную проблему, выводы и практические рекомендации.

### **Замечания и вопросы для научной дискуссии.**

Для научной дискуссии предлагаю соискателю ответить на следующие вопросы:

1. Возможно ли на основании Вашего опыта считать фактором риска эпилепсии наличие патологической извитости прецеребральной артерии без факта формирования гемодинамически значимого стеноза и фокального ишемического повреждения мозга по данным МРТ (в т.ч. МРТ-ДВИ в период приступа) у пациентов с устойчивыми клиническими признаками острой и хронической ишемией головного мозга?
2. Какой метод исследования Вы бы порекомендовали в этом случае для верификации патогенетической связи ишемии и эпилепсии?
3. Возможно ли на основании Вашего опыта считать фактором риска эпилепсии наличие ишемии вследствие тромбофилии?
4. Как по-Вашему возможен ли со временем пересмотр патогенеза синдрома постпароксизмального паралича при эпилепсии (Todd's)?

Приведенные вопросы носят дискуссионный характер и не умаляют научно-практической значимости полученных результатов, правомерности основных защищаемых положений и выводов данной диссертационной работы.

### **Заключение.**

Диссертация Даниловой Татьяны Валерьевны «Церебральная ишемия и эпилепсия» (научный консультант - доктор медицинских наук, профессор

Хасанова Д.Р.) выполнена на актуальную тему, на высоком научном и теоретическом уровне, является самостоятельной и законченной научно-квалификационной работой, в которой решена крупная научная проблема, имеющая важное научно-практическое значение для неврологии и клинической медицины.

Работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842, предъявляемым к докторским диссертациям, а сам автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Официальный оппонент:

Заместитель директора по научной и учебной работе - руководитель отдела острой цереброваскулярной патологии и неотложной неврологии ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»  
доктор медицинских наук  
профессор



**И.А. ВОЗНЮК**

Адрес организации: Санкт-Петербург, ул. Будапештская, дом 3.

Телефон организации: (812) 774-86-75

E-mail организации: [voznjouk@emergency.spb.ru](mailto:voznjouk@emergency.spb.ru)

Подпись доктора медицинских наук, профессора И.А. Вознюка заверяю:

Ученый секретарь ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ СП им.

И.И. Джанелидзе»

Доктор медицинских наук, профессор

**В.Ф. Озеров**

«10» августа 2016 г.

