

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертацию Левшук Ольги Николаевны на тему:

«Инфаркт мозга у детей: клинико-эпидемиологическая характеристика, система оказания медицинской помощи», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Диссертационная работа О.Н. Левшук посвящена изучению эпидемиологии, этиологических факторов, характеристики клинических проявлений, а также разработке клинического протокола диагностики, лечения и медицинской профилактики инфаркта мозга (ИМ) у пациентов детского возраста, что позволит повысить эффективность оказываемой им медицинской помощи, и полностью соответствует специальности 14.01.11 – нервные болезни и отрасли – медицинские науки, по которым она представлена к защите. Это подтверждается целью и задачами исследования, полученными результатами, выносимыми на защиту положениями и соответствующими выводами.

Актуальность темы диссертации

Сравнительно недавно детский инсульт был определен как серьезная проблема, требующая целенаправленных и систематических исследований. С 70-х годов прошлого столетия начали проводиться в разных странах эпидемиологические исследования. По разным странам, заболеваемость ИМ у детей варьирует от 0,41 до 7,9 случаев на 100000 детского населения в год. В Республике Беларусь до настоящего времени подобная работа в рамках изучения ИМ у детей не проводилась.

Диагностика ИМ у детей на догоспитальном этапе значительно затруднена ввиду часто «смазанной» и не типичной клинической картины. От 50 до 90% случаев при первичной диагностике ИМ у детей устанавливают другие диагнозы: мигрень, фебрильные или афебрильные судороги, нейропатия лицевого нерва, конверсионное расстройство, синкопальные состояния и другие. Еще реже осуществляется диагностика ИМ в период «терапевтического окна». Очевидно, что ошибочная и несвоевременная диагностика заболевания может стать причиной инвалидности и смерти, что делает вопрос выявления ИМ у детей на ранней стадии весьма важной проблемой.

Этиологические факторы ИМ у детей очень разнообразны и отличаются от таковых у взрослых. Чаще всего причинами развития ИМ являются наследственные и приобретенные артериопатии инфекционного и неинфекционного происхождения, болезни сердца, системы крови и коагулопатии, однако по данным литературы в 20-60% случаев этиология ИМ у детей остается неуточненной. Выполнение широкого спектра диагностических

инструментальных и лабораторных исследований значительно повышает вероятность определения ряда этиологических факторов развития данной патологии. Из этого следует, что изучение этиологии ИМ у детей, а также разработка алгоритма диагностических нейровизуализационных и лабораторных исследований относятся к числу актуальных проблем, требующих изучения.

В настоящее время не разработаны единые международные протоколы лечения и медицинской профилактики ИМ в детском возрасте. В Республике Беларусь до выполнения данной диссертации также не был разработан такой клинический протокол.

Наличие большого круга мало изученных и не разработанных вопросов в этой области позволили автору сформулировать цель диссертационной работы, а именно: «повысить эффективность диагностики, лечения и медицинской профилактики инфаркта мозга у пациентов детского возраста путем разработки клинического протокола», что, несомненно, является актуальной проблемой современной детской неврологии.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации и научных положений, выносимых на защиту

Результаты диссертации полученные О.Н. Левшук, в основном являются новыми, большая часть которых установлена впервые. Сравнительный анализ, полученных автором данных с ранее выполненными другими исследователями и опубликованными в научной печати результатами, свидетельствует об оригинальности диссертационной работы.

Новизна научных результатов и положений, выносимых на защиту, подтверждается отсутствием аналогичных исследований в Республике Беларусь.

Автором применены систематизированные и комплексные методы инструментальной и лабораторной диагностики, которые в совокупности способствуют повышению эффективности диагностики, лечения и медицинской профилактики ИМ у детей, что имеет существенный медико-социальный эффект.

Впервые в Республике Беларусь проведено эпидемиологическое исследование ИМ у детей с учетом половозрастных показателей.

Получены новые данные по встречаемости этиологических факторов развития ИМ у детей Республики Беларусь. Наиболее частыми из них были протромботические аномалии (33,1%), кардиогенная патология (26,0%), артериопатии (29,9%) и легкая травма головы (18,9%). У 15,0% детей этиологические факторы не выявлены. Определена значимость объема диагностического обследования в выявлении этиологических факторов ИМ.

Получены новые данные по оценке отдаленных последствий ИМ у детей и определению степени восстановления неврологического дефицита в зависимости от бассейна кровоснабжения.

Наряду с этим установлены частота и причины повторных ИМ у детей в Республике Беларусь и доказана эффективность медицинской профилактики

повторного ИМ у детей с применением противотромботических лекарственных препаратов, что несомненно обладает определенной новизной и имеет значительный профилактический потенциал.

На основании полученных результатов разработана и внедрена система оказания медицинской помощи пациентам детского возраста с ИМ, которая подтверждена клиническим протоколом «Диагностика, лечение и медицинская профилактика инфаркта мозга (детское население)» утвержденным постановлением МЗ РБ от 31.07.2024г. №127.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Исследование выполнено на 127 пациентах детского возраста с ИМ. В ретроспективную группу вошли 46 пациентов, в проспективную – 81 пациент. Использован спектр адекватных методов исследования: клинические, нейровизуализационные, ультразвуковые, генетический скрининг на врожденные тромбофилии, гематологическое обследование, общеклинические методы, шкалы для оценки неврологического дефицита и функциональных исходов, а также статистические методы, позволившие реализовать поставленные цель и задачи исследования.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета прикладных программ «SPSS Statistics», версия 26. Для анализа были применены непараметрические методы статистического анализа. Для оценки значимости различий количественных признаков использовали U-тест Манна-Уитни и H-тест Краскелла-Уоллиса. Сравнительный анализ качественных признаков выполняли с применением критерия хи-квадрат и анализа таблиц сопряженности. Пороговое значение уровня значимости (p) при проверке статистических гипотез было принято за 0,05. Зависимость бинарного показателя (вероятности повторного ИМ) от категориальных показателей вычисляли с применением метода бинарной логистической регрессии. Диагностическую эффективность прогностической модели представляли в виде ROC-кривой. Регрессионное моделирование осуществляли при помощи пакета IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик – IBM Corporation).

Все положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации, представленные в работе, обоснованы и следуют из материалов диссертации.

Все вышеизложенное позволяет считать научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы О.Н. Левшук обоснованными, следующими непосредственно из содержания работы.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Научная значимость диссертации определяется получением ряда результатов по оценке заболеваемости ИМ у детей в Республике Беларусь,

причем дифференцированно у детей разных возрастных групп, городских и сельских жителей, мальчиков и девочек, в различных областях Беларуси с тщательно выполненным сравнительным анализом. Установлены наиболее часто встречаемые в детской популяции страны этиологические факторы развития ИМ. Наряду с этим разработан и научно обоснован алгоритм действий при подозрении на ИМ у ребенка на догоспитальном этапе, включающий анализ внезапно развившихся очаговых и общемозговых симптомов, судорожного синдрома, что позволяет диагностировать ИМ у детей в более ранние сроки. Научное значение имеют также полученные данные о частоте развития и этиологических факторах повторных ИМ у детей. Так, установлено, что болезнь мойя-мойя повышает вероятность развития повторных ИМ в 6,5 раз. Автором убедительно продемонстрировано, что применение неэффективных доз противотромботических препаратов, как антикоагулянтов, так и антиагрегантов, или отсутствие медицинской профилактики с их использованием, достоверно повышает вероятность развития повторных ИМ и обосновывает необходимость назначения данных препаратов в эффективных дозах.

Практическая значимость диссертационного исследования достаточно высока и заключается в разработке клинического протокола «Диагностика, лечение и медицинская профилактика инфаркта мозга (детское население)», который утвержден Министерством здравоохранения Республики Беларусь 31.07.2024 №127.

Полученные научные результаты и внедрение разработанного клинического протокола диагностики, лечения и медицинской профилактики ИМ у детей в учреждениях здравоохранения г. Минска и областных центров позволит выявлять ИМ у детей в более ранние сроки, использовать патогенетическую терапию, проводить эффективную медицинскую профилактику повторных ИМ, уменьшить смертность и инвалидность детей.

Экономическая и социальная значимость результатов диссертации заключается в снижении инвалидности, улучшении качества жизни детей, перенесших ИМ, снижении сроков стационарного лечения.

Результаты проведенного исследования могут быть использованы на кафедрах неврологии медицинских ВУЗов в педагогическом процессе, а также для последипломного обучения детских врачей-неврологов и педиатров.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликованы 24 научные работы, в числе которых 12 статей (11,5 авторских листа), соответствующих п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в РБ. Также опубликовано 12 материалов конференций, съездов, конгрессов, тезисов докладов (общим объемом 2,58 авторских листа), из них в дальнем зарубежье – 2, в странах СНГ – 2. Утвержден 1 клинический протокол «Диагностика, лечение и медицинская профилактика инфаркта мозга (детское население)» №127 от 31.07.2024 г.

Основные результаты диссертации полностью опубликованы в научной печати, оформлены в соответствии с требованиями ВАК РБ и отражают основное содержание работы и практические рекомендации.

Результаты диссертации О.Н. Левшук доложены и обсуждены на многочисленных республиканских и международных научных конференциях, конгрессах, симпозиумах и семинарах.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Оформление диссертации и рукописи представленного автореферата соответствуют требованиям ВАК Республики Беларусь, изложенным в «Инструкции о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме диссертации», утвержденной Постановлением ВАК Республики Беларусь 28.02.2014 №3 (в редакции постановления ВАК Республики Беларусь 22.08.2022 №5).

Диссертация построена традиционно и состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, списка использованных источников (17 страниц), который включает библиографический список – 154 научные работы (19 русскоязычных и 135 на иностранных языках) и список публикаций соискателя ученой степени (24 научные работы), 5 приложений (57 страниц).

Диссертация изложена на 222 страницах машинописного текста, содержит 34 таблицы (25 страниц), 35 рисунков (15 страниц). Работа написана грамотно, а рисунки и таблицы удачно дополняют текст диссертации. При использовании собственных результатов, полученных в соавторстве, перечислен весь авторский коллектив.

В аналитическом обзоре литературы представлены современные сведения по вопросам диагностики, лечения и медицинской профилактики ИМ у детей. Отражен современный взгляд на этиопатогенез ИМ, широко освещены клинико-лабораторные показатели при ИМ, зависящие от этиологических факторов развития последних. Обзор литературы завершён выводами аналитического характера, при этом сделан акцент на ряд нерешенных вопросов по этой проблеме.

Во 2-й главе представлена характеристика обследуемых пациентов, методы исследования. Предложенный дизайн работы в совокупности с использованными методами (клинические, нейровизуализационные, ультразвуковые, лабораторные, статистические) позволил получить достоверные результаты, достаточные для реализации цели и задач диссертационной работы. Главы собственных исследований автор заключает четкими выводами, способствующими более ясному пониманию сущности полученных результатов исследования. Анализ и обобщение представленного материала отражают все основные результаты исследования и свидетельствуют о возможности автора мыслить аналитически. Положения заключения целиком отражают цель и задачи исследования.

По работе имеются некоторые замечания.

1. В главе «Аналитический обзор литературы» излишне детализированы все методы нейровизуализации, применяемые для диагностики ИМ у детей с описанием различных режимов МРТ, МР-ангиографии. Это же относится к методам лабораторной диагностики (п/р 1.5). Эти же методы диагностики повторяются в главе «Материалы и методы исследований» в п/р 2.2 и очень подробно описаны в «Клиническом протоколе» и приложении 2 к нему (приложение Д).

2. Вывод №1 к 5-й главе недостаточно аргументирован (по 3-м наблюдениям некорректно делать вывод об эффективности метода реперфузионной терапии у детей с ИМ). Безусловно, это требует дальнейших исследований.

3. Пункты №6 и 7 по 5 главе можно было бы объединить.

4. В п.4. (стр. 146) результатов по практическому использованию желательно указать эффективные терапевтические дозы противотромботических лекарственных препаратов.

5. Имеются немногочисленные ошибки, опечатки, неудачные выражения (стр.49, 59, 117, 167).

Однако высказанные замечания не принципиальны и не умаляют достоинства работы.

Рукопись автореферата соответствует содержанию диссертации, основным ее результатам и положениям, выносимым на защиту.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени на которую он претендует

На основании детального анализа диссертационной работы и автореферата, с учетом объема выполненных исследований, полученных результатов работы, достижения поставленной цели и задач считаю, что научная квалификация О.Н. Левшук соответствует ученой степени кандидата медицинских наук, на которую она претендует.

Научный вклад соискателя в решение научной задачи с оценкой его значимости заключается в следующем: диссертационное исследование О.Н. Левшук актуально, обладает научной, практической и социально-экономической значимостью, содержит новые научно обоснованные результаты, использование которых обеспечивает решение важной задачи детской неврологии, а именно – усовершенствование диагностики, лечения и медицинской профилактики ИМ у детей, что в целом позволит повысить эффективность оказываемой медицинской помощи этим пациентам.

Заключение

Диссертационная работа О.Н. Левшук на тему: «Инфаркт мозга у детей: клинико-эпидемиологическая характеристика, система оказания медицинской

помощи» по специальности 14.01.11 – нервные болезни является законченным, самостоятельным, квалифицированным научным исследованием.

По актуальности, научной новизне и практической значимости диссертация О.Н. Левшук соответствует требованиям п. п. 19, 20 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий» в Республике Беларусь, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 №560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 №190), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни за следующие новые научно-обоснованные результаты:

1. Впервые выполненное в Республике Беларусь эпидемиологическое исследование ИМ у детей с оценкой заболеваемости за последние 10 лет, составившей 0,69 на 100000 детского населения с дифференциацией в разных возрастных группах у мальчиков и девочек, городского и сельского населения.

2. Определение этиологических факторов развития ИМ у детей в РБ с определением частоты их проявлений. Наиболее частыми из них являются протромботические аномалии (33,1%), артериопатии (29,9%), кардиогенная патология (26,0%) и минимальная травма головы (18,9%).

3. Впервые установленные данные по определению роли медицинской профилактики повторного ИМ у детей с использованием противотромботических препаратов. Применение их неэффективных доз или отсутствие медицинской профилактики значимо увеличивают вероятность повторных случаев ИМ ($p_{\chi^2\text{-квадрат}} < 0,001$).

4. Представленные результаты анализа отдаленных последствий ИМ у детей, свидетельствующие об отсутствии неврологического дефицита у 43,3% детей по шкале PedNIHSS и у 44,9% по шкале Рэнкина. При этом достоверно лучшие исходы выявлены у пациентов с ИМ в вертебробазиллярном бассейне.

5. Впервые разработанную систему оказания медицинской помощи пациентам детского возраста с ИМ, изложенную в клиническом протоколе «Диагностика, лечение и медицинская профилактика инфаркта мозга (детское население)» №127 от 31.07.2024 г.

Официальный оппонент

Заведующий неврологическим отделом
ГУ «Республиканский научно-практический
центр неврологии и нейрохирургии»,
доктор медицинских наук, профессор,
Заслуженный деятель науки
Республики Беларусь

Н.И. Нечипуренко

«15» 11/22



Подпись Нечипуренко Н.И. заверяю.

Судья по гражданским делам
Павлова Е.В.