

## ОТЗЫВ

официального оппонента о научно-практической ценности диссертации Кулеша Алексея Александровича «Клинико-патогенетическая характеристика и прогнозирование исхода когнитивных нарушений при ишемическом инсульте в контексте взаимодействия процессов нейровоспаления, нейродегенерации, нейропротекции, макро- и микроструктурных церебральных факторов», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни

**Актуальность исследования.** Когнитивные нарушения являются одним из наиболее значимых проявлений и последствий инсульта, так как значительно снижают реабилитационный потенциал пациентов и ухудшают исход заболевания. Особая важность проблемы постинсультных когнитивных нарушений обусловлена тем, что они развиваются, в том числе, при нетяжелых, с учетом моторных проявлений, инсультах, а также у больных молодого возраста. Нарушение познавательных функций в остром периоде заболевания является крайне неблагоприятным, так как не позволяет в полной мере вовлечь больного в интенсивную программу реабилитации. С точки зрения патогенеза, постинсультные когнитивные нарушения представляют собой малоизученный аспект ввиду того, что их развитие обусловлено сочетанием различных патологических процессов на биохимическом уровне, а также разнородным структурным поражением головного мозга. Причем роль данных процессов: нейровоспаления, нейродегенерации, нейротрофической активности только начинает изучаться при инсульте и когнитивных нарушениях в целом, и практически не исследована при постинсультных познавательных расстройствах. Все вышесказанное подтверждает высокую актуальность темы диссертационного исследования.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Обзор данных литературы, представленный автором, является полным и отражает существующие взгляды на проблему постинсультных когнитивных нарушений. Автором подробно обсуждены факторы, которые могут принимать участие в развитии когнитивных нарушений при инсульте. Автор аргументированно показал, что процессы нейровоспаления, нейродегенерации, нейротрофическая и эпифизарная активность могут иметь весомое значение в патогенезе изучаемого феномена. Гипотеза Кулеша А.А. заключается в том, что сочетание данных процессов приводит к микро- и макроструктурным изменениям головного мозга, что влечет за собой развитие познавательных нарушений. В соответствии с гипотезой была сформулирована цель исследования: разработать комплексную клиническую и патогенетическую характеристику когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта на основе изучения роли процессов нейровоспаления, нейродегенерации, нейропротекции, макро- и микроструктурных изменений головного мозга и оценить значимости данных факторов для динамики течения заболевания. В соответствии с целью сформулированы задачи исследования.

Методологический подход, избранный автором, представляется адекватным для решения задач исследования. Кулешом А.А. проведено нейропсихологическое тестирование, оценена концентрация цитокинов и инсулиноподобного фактора роста 1 в сыворотке крови и ликворе, амилоида-бета 40 в ликворе, 6-сульфатоксимелатонина в ночной моче, выполнена магнитно-резонансная морфометрия и диффузионно-тензорная трактография с определением фракционной анизотропии широкого перечня зон интереса. В общей сложности обследовано 327 пациентов, в динамике изучены нейропсихологические показатели у 59 больных. Размер группы исследования является адекватным для реализации поставленных автором задач. Полученные результаты представлены в работе последовательно.



Диссертация характеризуется внутренней логикой. Наименование темы диссертации соответствует полученным новым научным данным. Исходя из вышесказанного, положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации полностью обоснованы.

**Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.** Репрезентативность группы исследования, использованный комплексный методологический подход, включающий методы клинической, лабораторной и инструментальной диагностики позволяет считать результаты диссертации, теоретические положения и выводы достоверными. Полученные новые данные критически интерпретированы в контексте последних результатов отечественных и зарубежных исследований, обсуждены и обработаны адекватными статистическими методами.

Научная новизна диссертации не вызывает сомнения и, в первую очередь, обусловлена тем, что Кулешом А.А. разработана научная концепция патогенеза постинсультных когнитивных нарушений. Автором впервые детально изучены особенности нейропсихологического профиля и разработана клиническая нейропсихологическая классификация когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта, включающая их дизрегуляторный, дисмнестический и смешанный варианты. Комплексно проанализировано значение классических факторов риска в развитии познавательного дефицита и его вариантов. Описан вклад показателей сердечно-сосудистого здоровья, когнитивного резерва и особенностей острого ишемического поражения мозга. Впервые охарактеризована взаимосвязь содержания основных про- и противовоспалительных цитокинов и IGF-1 с когнитивным статусом пациентов и вариантами когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта. Показана значимость определения цитокиново-нейротрофического профиля как основной иммунологической детерминанты познавательных нарушений. Впервые продемонстрировано значение мелатонина в развитии постинсультных

когнитивных нарушений у пожилых пациентов и его двоякая роль в формировании различных аспектов познавательного дефицита. Впервые показано негативное влияние бета-амилоида 1-40 на когнитивный статус пациентов в остром периоде ишемического инсульта. Впервые комплексно оценена значимость макро- и микроструктурных нейровизуализационных изменений головного мозга в отношении формирования когнитивных нарушений. Показана роль в развитии феномена как острого ишемического очага, так и патологии белого вещества головного мозга. Идентифицированы зоны мозга, поражение микроструктуры которых носит стратегический характер в развитии познавательного дефицита. Продемонстрировано значение микроструктурных изменений непораженного инфарктом полушария у обследованных пациентов. Впервые описаны особенности пациентов с нормальным когнитивным статусом, дизрегуляторными и смешанными когнитивными нарушениями, связанные с состоянием цереброваскулярного здоровья, тяжестью поражения и адекватностью воспалительного ответа на инсульт, а также величиной когнитивного резерва. Впервые комплексно охарактеризованы предикторы изменения когнитивного статуса пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта. Показана роль нейровоспаления, микроструктурных изменений проводящих трактов головного мозга, показателей сердечно-сосудистого здоровья и эпифизарной активности в дальнейшем течении познавательных расстройств.

При ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Изменялась ли тактика ведения больного, в зависимости от варианта выделенного Вами постинсультных когнитивных нарушений?
2. В соответствии с наблюдаемыми Вами механизмами нейровоспаления, нейродегенерации и др. возможна ли медикаментозная коррекция для предупреждения прогрессирования патологических процессов?



3. Выявлены ли Вами нейропсихологические и иммунологические особенности пациентов с разными патогенетическими подтипами инсульта?
4. Как Вы полагаете, какова роль "интактного" полушария в развитии постинсультных когнитивных нарушений?

Представленные вопросы не умаляют ценности диссертации, а подчеркивают интерес к ней.

**Оценка практической значимости.** Практическая значимость результатов диссертации заключается в обосновании необходимости комплексного обследования пациентов в остром периоде ишемического инсульта с обязательным проведением нейропсихологического тестирования, исследованием уровня цитокинов и IGF-1 в ликворе и сыворотке, бета-амилоида в ликворе и 6-COMT в моче, выполнением диффузионно-тензорной трактографии с целью определения патогенетической основы ПИКН и прогноза их дальнейшего течения; разработке оригинальной классификации постинсультных когнитивных нарушений и метода объективного определения типа когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта на основании анализа цитокиновых профилей сыворотки; расчете порогового значения содержания бета-амилоида 1-40 в ликворе, являющегося маркером когнитивных нарушений в остром периоде заболевания; создании способа диагностики дисмнестических когнитивных нарушений в остром периоде первого ишемического полушарного инсульта; расчете значений макроструктурных церебральных показателей, ассоциированных с когнитивным снижением в остром периоде инсульта; разработке способа прогнозирования траектории когнитивного статуса в восстановительном периоде ишемического инсульта на основании анализа цитокиновых профилей сыворотки и фракционной анизотропии верхнего продольного пучка на стороне очага инсульта; расчете формулы прогнозирования глобального когнитивного статуса в восстановительном

периоде ишемического инсульта на основании оценки толщины комплекса «интима-медиа» и фракционной анизотропии верхнего продольного пучка в остром периоде заболевания.

#### **Содержание диссертации, её завершенность, публикации автора.**

Решение поставленных задач, аргументированность выводов, последовательно вытекающих из представленных данных, позволяют считать диссертацию завершенной. Диссертация написана хорошим литературным языком, оформлена в соответствии с существующими требованиями. По материалам диссертации опубликовано 59 печатных работ, в том числе, 24 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, из них 11 – в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, а также получены 3 патента на изобретения.

#### **Заключение о соответствии диссертации и автореферата требованиям «Положения о присуждении ученых степеней».**

Диссертация Кулеша Алексея Александровича «Клинико-патогенетическая характеристика и прогнозирование исхода когнитивных нарушений при ишемическом инсульте в контексте взаимодействия процессов нейровоспаления, нейродегенерации, нейропротекции, макро- и микроструктурных церебральных факторов», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, характеризующие патогенез постинсультных когнитивных нарушений, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение. Диссертация А.А. Кулеша имеет существенное теоретическое и практическое значение и в полной мере отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, изложенным в



пунктах 9-14 Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней», а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Официальный оппонент,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой неврологии  
ИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский  
государственный  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

Галина Николаевна Бельская

Воровского ул., 64, г. Челябинск,  
Россия, 454092  
Тел.: (351)232-73-71  
Факс: (351) 232-74-82  
kanc@chelsma.ru

Подпись д.м.н., профессора  
Г.Н.Бельской заверяю.  
Начальник управления кадров и  
спецчасти  
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава  
России

10.03.2017г.



Татьяна Владимировна Казакова