

Отзыв

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Л.И. Рейхерт о научно-практической ценности диссертации
Кайлевой Надежды Александровны
«Клиническая значимость макроструктурного, микроструктурного и
перфузионного церебрального резерва в остром периоде
ишемического инсульта»,
представленной на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные
болезни, г. Пермь, 2020**

Актуальность избранной темы диссертационной работы несомненна, поскольку мозговой инсульт остается приоритетной проблемой в современной неврологии, занимая первое место среди всех причин инвалидизации, а улучшение выживаемости и применение современных терапевтических подходов не всегда означают улучшение качества жизни пациентов. Успешность мероприятий по совершенствованию системы оказания медицинской помощи пациентам с ишемическим инсультом во многом зависит не только от оперативной его диагностики, но и от верификации факторов, определяющих реабилитационный потенциал пациента и прогноз мозгового инсульта. Помимо влияния размера и локализации инфаркта мозга, роль которых достаточно полно изучена, реабилитационный потенциал может быть связан с величиной церебрального резерва, объективизация которого возможна, в том числе с применением современных методик магнитно-резонансной томографии.

Макроструктурным эквивалентом церебрального резерва может являться церебральная болезнь мелких сосудов, представляющая собой нейровизуализационный синдром, основные проявления которого - лакуны, гиперинтенсивность белого вещества, расширение периваскулярных пространств, церебральные микрокровоизлияния, значение которых в компенсации неврологического дефицита у пациентов в остром периоде ишемического инсульта не изучены.

Не меньший интерес в отношении оценки церебрального резерва представляет характеристика микроструктурной целостности «интактных» зон головного мозга посредством фракционной анизотропии, которая позволяет косвенно судить о функциональной целостности и эффективности нейрональных сетей.

Кроме того, изучение закономерностей церебральной гипоперфузии у пациентов в остром периоде ишемического инсульта позволяет внести ясность в спорный вопрос о роли гипоперфузии в патогенезе церебральной болезни мелких сосудов. Использование неинвазивной и безопасной методики бесконтрастной МР-перфузии (метод меченых спинов) в комплексе с изучением выраженности церебральной болезни мелких сосудов и микроструктурной целостности головного мозга во взаимосвязи с клиническими проявлениями у пациентов в остром периоде ишемического инсульта является основой для обсуждаемой работы и подтверждает безусловную актуальность темы диссертационного исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Автором диссертационного исследования четко сформулирована цель и намечены задачи, разрешение которых необходимо для ее реализации.

Следует отметить корректность методологического подхода: детальное изучение особенностей клинических проявлений острого периода ишемического инсульта во взаимосвязи с оценкой степени влияния макроструктурного, микроструктурного и перфузионного церебрального резерва на функциональный исход заболевания. Для оценки неврологического и функционального статуса автором использованы клинические шкалы: шкала инсульта национального института здоровья (NIHSS), Монреальская шкала оценки когнитивных функций, индекс мобильности Ривермид, модифицированная шкала Рэнкин, тест оценки глотания GUSS, а также тест функции руки Френчай. Выбор представленных в диссертационном исследовании шкал позволяет максимально объективно и всесторонне оценить функциональный статус пациентов.

С помощью специального нейровизуализационного обследования автором проведена оценка маркеров церебральной болезни мелких сосудов (лакун, гиперинтенсивности белого вещества, периваскулярных пространств и церебральных микрокровоизлияний) и расчет интегральной шкалы болезни мелких сосудов; выполнена диффузионно-тензорная последовательность с количественным анализом значений фракционной анизотропии основных проекционных, комиссуральных и ассоциативных проводящих путей; с использованием бесконтрастной МРТ-перфузии проведено измерение скорости мозгового кровотока в бассейне средней мозговой артерии.

Объем проведенного детального обследования 100 пациентов в остром периоде ишемического инсульта и 12 пожилых лиц группы сравнения с последующим применением адекватных методов статистической обработки результатов исследования следует признать достаточным для обоснования

научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Достоверность и новизна результатов диссертаций.

Научная новизна диссертации состоит в детальном изучении и систематизации отдельных проявлений церебральной болезни мелких сосудов, их суммарного бремени у пациентов в остром периоде ишемического инсульта во взаимосвязи с параметрами кардиоваскулярного риска, когнитивного резерва, клиническим и функциональным статусом при завершении первого этапа лечения и реабилитации. Проведенные исследования позволили автору получить убедительные доказательства того, что степень ограничения жизнедеятельности в остром периоде ишемического инсульта определяется не только очаговым ишемическим поражением головного мозга, но и выраженностью отдельных маркеров церебральной болезни мелких сосудов, что с наибольшей очевидностью проявляется на уровне легкого ограничения жизнедеятельности и ассоциировано с микроструктурной целостностью головного мозга. Получены новые данные о роли расширения периваскулярных пространств в микроструктурной дезорганизации проекционных и ассоциативных трактов во взаимосвязи с их негативным влиянием на клинические проявления у пациентов в остром периоде мозгового инсульта. Впервые установлено, что скорость мозгового кровотока в остром периоде ишемического инсульта не связана с церебральной болезнью мелких сосудов, но ассоциирована с микроструктурой проекционных трактов и уровнем физической активности до инсульта. Несомненную ценность представляют разработанные математические модели, позволяющие прогнозировать степень неврологического дефицита и независимости по завершении первого этапа лечения на основе комплексного и инновационного подхода с использованием клинического индикатора (уровень неврологического дефицита при поступлении), макроструктурного индикатора (локализации очага инфаркта мозга), микроструктурного индикатора (фракционной анизотропии верхнего продольного пучка/цингулярного пучка), перфузионного индикатора (скорость мозгового кровотока зон внутренней капсулы, M1, M2 и M5 по шкале ASPECTS).

Ценность для науки и практики результатов работы.

В диссертационной работе обоснована необходимость комплексного подхода в оценке реабилитационного резерва для прогнозирования функционального исхода ишемического инсульта. Разработанные и обоснованные в научной работе практические рекомендации с успехом и эффективно могут быть использованы в практическом здравоохранении. Несомненную ценность для реальной неврологической практики представляет

обоснование необходимости проведения в остром периоде ишемического инсульта мультимодальной МРТ, включающей оценку маркеров церебральной болезни мелких сосудов по критериям STRIVE, целесообразность применения диффузионно-тензорной последовательности для оценки микроструктуры белого вещества головного мозга и бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии по методу меченных спинов. Полученные автором диссертационного исследования новые научные данные позволяют интегрировать в клиническую практику шкалу оценки маркеров церебральной болезни мелких сосудов, применить разработанный метод определения потенциальной причины инсульта неизвестной этиологии на основании оценки количества и паттерна лакун, рассчитать пороговое значение результата шкалы церебральной болезни мелких сосудов, свыше которого клинические последствия в остром периоде ишемического инсульта будут наиболее значимы. На основании проведенных исследований автором выделены подгруппы пациентов, у которых учет проявлений церебральной микроангиопатии особенно важен, поскольку позволяет прогнозировать результаты шкал NIHSS и Рэнкин на момент завершения первого этапа лечения и реабилитации. Анализ клинических, макро-, микроструктурных и перфузионных данных, представленных в диссертационном исследовании Н.А.Кайлевой, позволяет оценить реабилитационный потенциал пациентов с ишемическим инсультом и обеспечить повышение эффективности работы первичных сосудистых отделений, региональных сосудистых центров, реабилитационных отделений, а также учреждений амбулаторного звена оказания медицинской помощи.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности. Объем и структура диссертации полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация изложена на 212 страницах машинописного текста и состоит из введения, главы обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, клинического примера и списка литературы. Библиографический список содержит 32 работы отечественных и 256 работ зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 39 таблицами и 39 рисунками.

Во Введении отражено общее состояние проблемы, которой посвящена диссертационная работа, определена ее научная новизна и практическая значимость, четко сформулирована цель исследования: изучение клинической значимости макроструктурного, микроструктурного и перфузионного церебрального резерва по данным магнитно-резонансной томографии в остром периоде ишемического инсульта. Адекватно цели сформулированы задачи исследования.

В Обзоре литературы представлена современная концепция церебральной болезни мелких сосудов с характеристикой клинической значимости ее основных маркеров, в первую очередь МРТ-маркеров. Автором проанализированы современные данные о физиологических основах церебральной перфузии, методах ее оценки и взаимосвязи церебральной перфузии, церебральной болезни мелких сосудов и изменений микроструктуры головного мозга при ишемическом инсульте.

Содержание обзора литературы показывает, что Н.А.Кайлевой детально изучены и систематизированы работы, посвященные данному вопросу, сформулирована основная гипотеза исследования, согласно которой показатели макроструктурного, микроструктурного и перфузионного церебрального резерва могут иметь важное значение в прогнозировании функционального исхода в остром периоде заболевания. Обзор литературы написан последовательно, логично и читается с большим интересом.

Вторая глава посвящена описанию клинического материала, методов исследования. Представлен дизайн исследования, отражающий суть работы, описаны использованные оценочные шкалы.

В последующих главах собственных исследований и Заключение проводится анализ полученных данных и их обсуждение. В результате проведенных исследований автором установлено, что для пациентов в остром периоде ишемического инсульта характерна более высокая по сравнению с сопоставимыми по возрасту лицами без инсульта встречаемость отдельных маркеров церебральной болезни мелких сосудов и их суммарного бремени, которые ассоциированы с параметрами кардиоваскулярного риска, уровнем образования и определяют худший клинический и функциональный исход. Негативные эффекты заболевания в отношении неврологического, когнитивного и функционального исхода острого периода ишемического инсульта связаны с влиянием церебральной болезни мелких сосудов на микроструктурную целостность белого вещества головного мозга. Автором установлено, что перфузионный статус в остром периоде ишемического инсульта не связан с выраженностью церебральной болезни мелких сосудов, но ассоциирован с микроструктурой передней ножки и колена внутренней капсулы, кортикоспинального тракта на уровне моста, а также уровнем физической активности пациента до инсульта.

На завершающем этапе работы автором глубоко и осознанно проанализированы полученные результаты, что позволило на основе полученных доказательств утверждать, что степень неврологического дефицита и независимости по завершении первого этапа лечения может быть описана моделями, включающими уровень неврологического дефицита при поступлении (клинический индикатор), локализацию очага инфаркта мозга (макроструктурный индикатор), фракционную анизотропию цингулярного и верхнего продольного пучков (микроструктурный индикатор), а также скорость мозгового кровотока зон внутренней капсулы, M1, M2 и M5 по шкале ASPECTS (перфузионный индикатор).

Выводы и практические рекомендации являются логичным завершением выполненной работы и в полной мере соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Представленное диссертационное исследование выполнено на высоком методическом уровне и является завершенным исследованием.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати. По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 8 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, из них 6 – в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации. Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации, в нем отражены актуальность темы, научная новизна, практическая значимость, основные результаты и их обсуждение, выводы и практические рекомендации.

Замечания по работе. Принципиальных замечаний к выполненной работе нет. При ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Чем Вы могли бы объяснить большой процент (48%) пациентов, у которых причина ишемического инсульта не установлена?
2. Вами выявлена ассоциация между ГБВ и количеством принимаемых пациентами антигипертензивных препаратов. Проводился ли такой анализ в зависимости от групповой принадлежности гипотензивного препарата, особенностей его механизма действия? Представляют ли, на Ваш взгляд, интерес сведения о влиянии разных групп антигипертензивных препаратов на изученные Вами маркеры ЦБМС и на состояние реабилитационного потенциала пациентов?

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

Заключение о соответствии диссертации и автореферата требованиям «Положения о присуждении ученых степеней». Диссертация Кайлевой Надежды Александровны на тему: «Клиническая значимость макроструктурного, микроструктурного и перфузионного церебрального резерва в остром периоде ишемического инсульта», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 14.01.11 – «нервные болезни», является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи современной неврологии – изучение клинической значимости церебральной болезни мелких сосудов, микроструктурных изменений белого вещества головного мозга и церебрального перфузионного статуса в остром периоде ишемического инсульта.

Исследование полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор, Кайлева Надежда Александровна, достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11. – «нервные болезни».

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук,
профессор,
профессор кафедры неврологии и нейрохирургии
института непрерывного профессионального развития
ФГБОУ ВО «Тюменский государственный
медицинский университет»
Минздрава России,
заслуженный врач РФ

 Людмила Ивановна Рейхерт

«25» февраля 2020 г.

подпись профессора Людмилы Ивановны Рейхерт заверяю:

   С.В. Гавришвили

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; 8 (3452) 20 63 67; tgmu@tyumsmu.ru, www.tyumsmu.ru.