

**Отзыв официального оппонента
о научно-практической ценности диссертации
Быковой Алёны Юрьевны
«Прогностическая значимость клинических, воспалительных и
микроструктурных церебральных биомаркеров реабилитационного
потенциала в остром периоде ишемического инсульта»,
представленной на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные
болезни, г. Пермь, 2021г.**

Актуальность избранной темы диссертационного исследования несомненна, так как улучшение выживаемости в остром периоде инсульта в результате применения современных терапевтических подходов не всегда означает улучшение качества жизни пациентов. Раннее определение реабилитационного потенциала пациента с инсультом позволяет в значительной степени индивидуализировать медицинскую помощь. Для оптимальной организации реабилитационного процесса после перенесенного инсульта необходима разработка единой системы, обеспечивающей возможность количественной оценки функционального восстановления. При этом клинические предикторы функционального восстановления не обладают достаточной надежностью, что обуславливает необходимость поиска биомаркеров и маркеров сохранности нейрональных связей. Среди сывороточных биомаркеров особый интерес представляют параметры воспалительного ответа, выраженность и особенности которого ассоциированы с тяжестью инсульта и его исходом, между тем роль цитокинов в определении реабилитационного потенциала остается неизученной. С другой стороны, полнота восстановления утраченных в результате инсульта функций зависит от сохранности нейрональных связей, то есть церебрального резерва, оценка которого возможна при помощи диффузионно-тензорной МРТ. Несмотря на перспективность данного направления, большинство исследований ограничены прогнозированием восстановления исключительно двигательной сферы и, как правило, в поздних периодах заболевания. Все вышесказанное подтверждает высокую степень актуальности темы диссертационного исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Автором диссертационного исследования четко сформулирована цель и намечены задачи, решение которых необходимо для ее реализации. Проведено комплексное исследование, в процессе которого изучена прогностическая значимость клинических, воспалительных и микроструктурных церебральных биомаркеров реабилитационного потенциала в остром периоде ишемического инсульта.

Работа обладает внутренним единством благодаря продуманному методологическому подходу. Для оценки неврологического и функционального статуса автором использованы клинические шкалы: шкала инсульта национального института здоровья (NIHSS), Монреальская шкала оценки когнитивных функций, индекс мобильности Ривермид, шкала Берга, индекс Бартел, индекс Хаузера, шкала FIM, модифицированная шкала Рэнкин, тест оценки глотания GUSS, а также тест функции руки Френчай.

Определение концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-4, выполненное методом иммуноферментного анализа, позволило изучить роль воспаления в патогенезе мозгового инсульта, а изучение закономерностей воспалительного процесса установить биомаркеры реабилитационного потенциала пациентов, перенесших мозговой инсульт.

Выполнение диффузионно-тензорной МРТ с оценкой трактов и вычисления значений фракционной анизотропии позволило на основе изучения сохранности нейрональных связей разработать алгоритм определения церебрального резерва больных мозговым инсультом и обосновать прогностическое значение установленных закономерностей в формировании реабилитационного потенциала пациентов.

Формулировка темы диссертации вполне соответствует полученным новым научным результатам. Таким образом, положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации полностью обоснованы.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций. Научная новизна диссертации не вызывает сомнения. Она обусловлена тем, что автором впервые охарактеризованы наиболее значимые факторы, связанные с состоянием основных реабилитационных доменов: установлено, что доинсультный уровень физической активности и сердечно-сосудистого здоровья в целом играют существенную роль в формировании функциональных нарушений в остром периоде ишемического инсульта; доказано, что большая степень неврологического дефицита при выписке ассоциирована с более выраженным провоспалительным ответом на 1-й и 3-й день инсульта, а значимый регресс неврологических нарушений – с меньшим уровнем ИЛ-10 к концу острейшего периода; продемонстрировано, что высокая концентрация ИЛ-1 β при поступлении является предиктором низкого глобального когнитивного статуса при выписке, тогда как улучшение когнитивных функций за время лечения связано с более низкой концентрацией ИЛ-10 на 10-й день, ограничение жизнедеятельности при выписке ассоциировано с более низкой концентрацией ИЛ-4 на 10-й день и возрастанием уровня ИЛ-6 с 3-го по 10-й день; установлено, что размер очага инфаркта мозга преимущественно сопряжен с итоговыми результатами реабилитационных шкал, оценивающих более «простые» домены, не оказывая влияния на такие интегративные сферы как ходьба, когнитивный статус и независимость от окружающих в контексте двигательных и интеллектуальных функций; доказано, что наибольшее число корреляций с реабилитационными метриками характерно для фракционной анизотропии ипсилатерального

верхнего продольного пучка, относительной фракционной анизотропии данного тракта и фракционной анизотропии контралатерального цингулярного пучка.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций определяется достаточным объемом исследования (170 пациентов в остром периоде ишемического инсульта и 15 пожилых лиц группы сравнения), комплексным подходом, объединенным единой внутренней логикой, а также применением современных и адекватных методов статистической обработки.

Ценность для науки и практики результатов работы. В диссертационной работе обоснованы оптимальные сроки первого этапа лечения и реабилитации; определены очаг-зависимые и очаг-независимые реабилитационные домены, отличающиеся разной скоростью восстановления; доказана необходимость проведения в остром периоде ишемического инсульта дополнительного обследования, включающего определение сывороточной концентрации ИЛ-10 и ИЛ-4, а также проведение диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии головного мозга; разработаны регрессионные модели, позволяющие прогнозировать реабилитационный потенциал в нескольких реабилитационных доменах на основании анализа рутинных клиничко-anamнестических данных; определены цитокины, сывороточная концентрация которых наиболее информативна в отношении прогнозирования реабилитационного потенциала острого периода ишемического инсульта; построен рейтинг трактов белого вещества головного мозга в отношении их вклада в реабилитационный потенциал в остром периоде ишемического инсульта и установлены пороговые значения фракционной анизотропии трактов.

Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы. Личное участие автора осуществлялось на всех этапах подготовки и проведения научной работы, включая научно-информационный поиск, клиническое обследование больных, заполнение и анализ стандартизованных анкет, статистическая обработка полученных результатов и их интерпретация.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности. Объем и структура диссертации традиционны. Диссертация изложена на 172 страницах машинописного текста, состоит из введения, главы обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, клинического примера и списка цитируемой литературы, включающего 17 работ отечественных и 181 работу зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 50 таблицами и 33 рисунками.

Обзор литературы написан полно, логично, последовательно. В нем обобщены современные представления об организации медицинской реабилитации при инсульте, подчеркнуто, что успешность реабилитации во многом зависит от реабилитационного потенциала пациента, детерминированного множеством факторов. На основании глубокого анализа публикаций о фундаментальных основах реабилитационного потенциала автором сделан вывод, что, несмотря на то, что многие из факторов, его

определяющих, хорошо изучены, однако достаточной прогностической точности не имеют, поскольку лишь косвенно отражают подлежащие патологические процессы. Особое внимание автором диссертационного исследования уделено публикациям о механизмах постинсультного воспаления и роли микроструктурного церебрального резерва в формировании реабилитационного потенциала в остром периоде ишемического инсульта. В результате синтеза полученных данных автором была сформулирована гипотеза исследования, согласно которой показатели клинических, воспалительных биомаркеров и состояние микроструктурного церебрального резерва могут иметь важное значение в прогнозировании функционального исхода в остром периоде заболевания.

В главе «Общая характеристики наблюдений и методы исследования» представлен дизайн исследования, даны критерии отбора пациентов для исследования, детально описаны методы и шкалы.

Глава 3 посвящена анализу динамики клинических индикаторов реабилитационного потенциала, представлены результаты корреляционного анализа клинических и инструментальных данных с индикаторами реабилитационного потенциала.

В главе 4 представлены результаты исследований, демонстрирующие взаимосвязь между воспалением и реабилитационным потенциалом в остром периоде ишемического инсульта.

Глава 5 посвящена анализу динамики клинических индикаторов реабилитационного потенциала в зависимости от показателей церебрального резерва. Следует отметить, что в каждой из глав собственных исследований на очень современном уровне проведен статистический анализ полученных результатов, включающий проведение регрессионного анализа с построением интегральных моделей прогнозирования отдельных аспектов реабилитационного потенциала.

В заключении автор подводит итог результатов представленного исследования и их обсуждение. Полученные данные позволили существенно расширить представления о клинических, воспалительных и микроструктурных биомаркерах реабилитационного потенциала острого периода ишемического инсульта.

Выводы диссертации четко сформулированы и логично вытекают из полученных результатов исследования. Автором даны практические рекомендации, обосновывающие применение полученных данных в практическом здравоохранении.

Замечаний по оформлению диссертации нет.

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

изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования.

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.

В целом работа производит очень благоприятное впечатление, однако хотелось бы обсудить в дискуссионном плане некоторые аспекты представленного исследования:

Вопросы:

1. В проведенном Вами исследовании установлено, что у пациентов в остром периоде ишемического инсульта и ИМТ больше 25 отмечена меньшая выраженность неврологического дефицита, лучший когнитивный статус и в то же время более выраженная положительная динамика функции ходьбы за время лечения. Внесите ясность ожирение-это хорошо? Плохо? Не имеет значения?
2. В проведенном Вами исследовании курящим пациентам свойственна более высокая мобильность на десятый день заболевания, лучшие постуральные функции к концу острейшего периода, а также более полное восстановление функции ходьбы. С чем это связано?
3. У пациентов, принимавших антиагреганты до поступления в стационар, установлен более низкий когнитивный статус при выписке. Значит ли это, что прием антиагрегантов угрожает состоянию когнитивных функций?

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

Заключение о соответствии диссертации и автореферата требованиям «Положения о присуждении ученых степеней». Диссертация Быковой Алёны Юрьевны на тему: «Прогностическая значимость клинических, воспалительных и микроструктурных церебральных биомаркеров реабилитационного потенциала 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 прогностической значимости клинических, воспалительных и микроструктурных церебральных биомаркеров реабилитационного потенциала 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, Быкова Алёна Юрьевна, достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11. – «нервные болезни».

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

Людмила Ивановна Рейхерт

«14» апреля 2021 г.

подпись профессора Людмилы Ивановны Рейхерт заверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ»
к.м.н., доцент

С.В.Платицына



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.