

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Живолупова Сергея Анатольевича о научно-практической ценности диссертационной работы 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 учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни

Актуальность темы диссертационной работы

Инсульт представляет собой одну из самых актуальных проблем современной неврологии по частоте встречаемости, смертности и инвалидизации. В последние годы благодаря внедрению современных методов реперфузионной терапии, оптимизации интенсивной помощи и применению мультидисциплинарной реабилитации наблюдается значительное снижение летальности от инсульта и улучшение его функциональных исходов. Причем инвалидизация при инсульте обусловлена не только двигательным дефицитом, но и когнитивными нарушениями (КН), риск развития которых после инсульта возрастает в 5-8 раз. В свою очередь, постинсультные когнитивные нарушения значительно снижают эффективность реабилитационных мероприятий и, вопреки приложенным терапевтическим усилиям, не позволяют больному вернуться к оптимальному уровню бытовой и социальной адаптации. Постинсультные когнитивные нарушения являются производной взаимодействия значительного числа патогенетических механизмов, что определяет необходимость применения комплексного подхода к их изучению: трудности коррекции постинсультных познавательных нарушений связаны с малой изученностью их клинической феноменологии, патогенеза и прогноза течения. Все вышесказанное обосновывает актуальность темы диссертации.

Достоверность и научная новизна результатов исследования.

Результаты диссертации, теоретические положения и выводы являются достоверными ввиду высокой репрезентативности выборки (обследовано 327 пациентов в возрасте от 30 до 86 лет в остром периоде ишемического инсульта), комплексной многомерной клинической (оценка неврологического статуса была стандартизована по Шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS); уровень сознания пациентов при поступлении оценивался при помощи шкалы комы Глазго; для квалификации патогенетических типов инсульта использована классификация TOAST и SSS-TOAST; оценка функционального статуса при выписке пациентов из стационара проводилась при помощи модифицированной шкалы Ренкина, индекса мобильности Ривермид; при повторном осмотре также оценивался индекс Бартел и индекс активности повседневной жизни (IADL)), лабораторной (с определением уровня цитокинов, IGF-1 в сыворотке и ликворе, уровня β амилоида 1-40 в ликворе, оценкой содержания в моче основного метаболита мелатонина 6-SOMT методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем) и инструментальной (ЭКГ, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, УЗИ сердца, КТ головного мозга, стандартная МРТ головного мозга и МР-морфометрия размера очага инфаркта и объема гиппокампов, МРТ-ангиография и ХМ-ЭКГ по показаниям) диагностики.

Нейропсихологическое тестирование когнитивного статуса осуществлялось на 2-3-й неделях заболевания с применением следующей панели тестов и шкал: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE); Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA); батарея лобных тестов (FAB); тест рисования часов (ТРЧ); тест на семантическую вербальную беглость (СВБ); таблицы Шульте (ТШ); тест пяти слов (ТПС); тест Струпа; тест прохождения лабиринта.

Статистический анализ полученных результатов проведен на высоком научно-методическом уровне: размер выборки рассчитывался с учетом номограммы Алтмана с использованием пакета программ Statistica 8.0.

Количественные данные представлены как медиана (25-75-й процентиля). Связанные выборки оценивались по критерию Уилкоксона. Корреляционный анализ изученных показателей проводился с использованием непараметрического метода Спирмана. Построение математических моделей проводилось с помощью использования метода множественной регрессии.

Научная новизна диссертационного исследования очевидна. Автором впервые разработана клиническая нейропсихологическая классификация когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта, включающая их дизрегуляторный, дисмнестический и смешанный варианты, и комплексно проанализировано значение классических факторов риска развития цереброваскулярной патологии в их трансформации. Кроме этого описан вклад показателей сердечно-сосудистого здоровья, когнитивного резерва и особенностей острого ишемического поражения мозга в развитие когнитивных нарушений при инсульте.

Впервые проанализирована взаимосвязь между содержанием основных про- и противовоспалительных цитокинов, IGF-1 и когнитивным статусом пациентов; показана высокая значимость определения цитокиново-нейротрофического профиля, как основной иммунологической детерминанты познавательных нарушений. Кроме этого убедительно продемонстрировано позитивное значение мелатонина и негативное влияние бета-амилоида 1-40 в развитии когнитивных нарушений.

Впервые комплексно оценена значимость макро- и микроструктурных нейровизуализационных изменений головного мозга в формировании когнитивных нарушений. В частности, показана роль как острого ишемического очага, так и патологии белого вещества головного мозга в развитии познавательного дефицита, а также идентифицированы зоны мозга, поражение микроструктуры которых носит при этом стратегический характер. Продемонстрировано особое значение микроструктурных изменений непораженного инфарктом полушария у обследованных пациентов.

На основании результатов исследования разработана оригинальная концепция постинсультных когнитивных нарушений, согласно которой взаимодействие преморбидных факторов (суммарный сердечно-сосудистый риск и когнитивный резерв – уровень образования и микроструктура цингулярных пучков) и очага острой ишемии мозга вызывает дисбаланс между процессами нейровоспаления (с участием ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10) и нейропротекции (репарации) (с участием ИЛ-4 и IGF-1), что приводит к нарушению и/или дополнительному повреждению микроструктуры вещества головного мозга, в первую очередь, ассоциативных (нижний фронто-окципитальный и цингулярный пучки), комиссуральных (мозолистое тело) и проекционных волокон (передняя ножка внутренней капсулы).

Выраженность и комбинация поражения указанных стратегических зон в пределах обоих полушарий при сопутствующем токсическом влиянии бета-амилоида и протекторном действии мелатонина определяют формирование когнитивных нарушений; а степень выраженности и клинический вариант когнитивных нарушений (дизрегуляторные, дисмнестические, смешанные) связан с особенностями данных процессов, избирательностью и массивностью поражения мозга.

Научная и практическая значимость работы.

Диссертационное исследование, проведенное Кулешом Алексеем Александровичем, имеет важное научное и практическое значение для углубления современных представлений о патогенезе неврологических нарушений при острой ишемии головного мозга, в частности, постинсультных когнитивных расстройств.

Практическая значимость результатов диссертации заключается в разработке оригинальной классификации постинсультных когнитивных нарушений; разработке метода объективного определения типа когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта на основании анализа цитокиновых профилей сыворотки; расчете пороговых значений содержания бета-амилоида 1-40 в ликворе. Кроме этого автором создан способ диагностики

дисмнестических когнитивных нарушений в остром периоде первого ишемического полушарного инсульта; произведен расчет значений макроструктурных церебральных показателей, ассоциированных с когнитивным снижением в остром периоде инсульта; разработан способ прогнозирования когнитивного статуса в восстановительном периоде ишемического инсульта на основании анализа цитокиновых профилей сыворотки и фракционной анизотропии верхнего продольного пучка. Особое значение имеет представленный в работе расчет формулы прогнозирования глобального когнитивного статуса в восстановительном периоде ишемического инсульта на основании оценки толщины комплекса «интима-медиа» и фракционной анизотропии верхнего продольного пучка.

Таким образом, полученные в работе данные и разработанная концепция имеют несомненную практическую значимость как для текущих потребностей системы оказания медицинской помощи больным с инсультом, так и для дальнейшего развития фундаментальных исследований в данной области.

Объем, структура, содержание и оформление диссертационной работы.

Диссертация изложена на 296 страницах машинописного текста и состоит из списка сокращений и условных обозначений, введения, обзора литературы, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, 6 приложений, библиографического указателя, включающего 112 отечественных и 833 зарубежных источников; а также содержит 56 таблиц и 65 рисунков.

Во введении обоснована актуальность выбранной темы исследования, сформулированы цель и задачи, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, данные об апробации результатов. Указано, что 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 получено 3 патента на изобретения.

В первой главе представлен обстоятельный обзор научной литературы,

вполне достаточный по объему и анализу научных публикаций по представленной проблеме с преимущественным использованием литературных источников за последние 5 лет. Кулеш А.А. отразил актуальные представления о клинической феноменологии, этиологии, патогенезе и вариантах течения постинсультных когнитивных нарушений. В результате обобщения роли различных патогенетических факторов при инсульте и когнитивных нарушениях, автор пришел к выводу о потенциально высокой значимости процессов нейровоспаления, нейродегенерации, нейропротекции, а также микро- и макроструктурных изменений головного мозга. В результате синтеза полученных в процессе обзора литературных данных автором была сформулирована гипотеза исследования об интегральной роли указанных факторов в патогенезе постинсультных когнитивных нарушений, что свидетельствует о высокой научной эрудиции автора.

Во второй главе подробно описаны материалы и методы исследования, указываются критерии включения и исключения больных в исследование, представлен подробный перечень использованных методик с алгоритмом интерпретации результатов. Для реализации цели и задач исследования автором использован комплексный методологический подход. Применено расширенное нейропсихологическое обследование, методом иммуноферментного анализа в специализированной лаборатории изучено содержание панели 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. В общей сложности обследовано 327 больных, а благодаря комплексной методологии исследования стало возможным представить интегральную характеристику патогенеза постинсультных когнитивных нарушений (ПИКН).

В третьей главе представлены результаты анализа нейропсихологического профиля и отдельных вариантов когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта, роль классических факторов риска в их развитии. Выявлено, что у обследованных пациентов наблюдались гетерогенные когни-

тивные нарушения, включавшие нарушение динамики психических процессов, проявления дизрегуляторного синдрома, снижение вербальной беглости, элементы пространственной агнозии и конструктивной апраксии, а также, преимущественно, вторичный дефицит памяти; причем регуляторные нарушения и замедление психомоторных процессов являются ключевыми феноменами ПИКН. При анализе состояния отдельных когнитивных сфер было выявлено, что у 87% пациентов в остром периоде ишемического инсульта имеются мультифункциональные КН. У большинства больных наблюдалось вовлечение внимания, регуляторных функций, речи и памяти. Более чем у трети пациентов отмечались мультифункциональные неамнестические познавательные нарушения. Монофункциональные неамнестические КН встречались лишь в 2-5,5%. Изолированный мнестический дефицит наблюдался только у 2% пациентов.

В целом, на основании анализа традиционных факторов, рассмотренных в данной главе, выявлено, что в определенной степени все три группы параметров (показатели сердечно-сосудистого здоровья, когнитивный резерв и специфика острого поражения головного мозга) детерминируют как глобальный когнитивный статус, так и состояние большинства когнитивных сфер в остром периоде инсульта. В частности, более высокий уровень холестерина был связан с более высокими когнитивными функциями; обнаруженная взаимосвязь толщины стенки сонной артерии с состоянием памяти подтверждает роль атеросклероза в развитии нейродегенерации. Более выраженные глобальные КН у пациентов с кардиоэмболическим инсультом по сравнению с больными с атеротромботическим вариантом в условиях примерно одинакового объема поражения головного мозга объясняется феноменом ишемического прекондиционирования.

Четвертая глава посвящена анализу роль нейровоспаления в ассоциации с нейротрофическими механизмами в формировании познавательного дефицита в остром периоде заболевания. Детально проанализированы связи цитокиново-нейротрофических профилей с клинико-инструментальными данными. Обнаружено, что ликворная и сывороточная концентрации цитокинов коррелирова-

ли между собой, поэтому последняя может служить надежным маркером нейровоспаления. Более высокий уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1 β был ассоциирован с наличием сердечно-сосудистых факторов риска, лейкоцитозом, развитием инсульта преимущественно в ночное время, преобладанием кардиоэмболического варианта, большей тяжестью и размером очага инфаркта мозга, наличием системного воспаления, дезинтеграцией колена мозолистого тела и НФОП, а также низкими нейродинамическими, регуляторными и зрительно-пространственными функциями. Пациенты, имевшие более высокий уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10, характеризовались большим возрастом, наличием сердечно-сосудистых факторов риска, большим артериальным давлением при поступлении, левополушарным инфарктом, кардиоэмболическим его вариантом, большим размером очага, меньшей выраженностью системного воспаления, более низким глобальным когнитивным статусом, сниженными регуляторно-динамическими и мнестическими функциями, а также дезинтеграцией колена мозолистого тела и гиппокампа.

Примечательно, что выявленные взаимосвязи концентраций ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10 с состоянием когнитивной сферы у пациентов в остром периоде инсульта отражают не только ассоциации уровня цитокинов с состоянием сердечно-сосудистого здоровья и характеристиками инсульта, но и прямое влияние цитокинов на когнитивные функции, особенно, память, что может быть связано с механизмами синаптической пластичности. Проведенное исследование также может указывать на то, что экспрессия цитокинов и IGF-1 развивается не только в ответ на острую церебральную ишемию, но также (причем, возможно, в большей степени) вследствие патогенного воздействия сосудистых факторов риска до инсульта. А основным цитокином, доминантность которого была связана с наибольшим числом негативных нейропсихологических показателей, в том числе, глобальным когнитивным статусом, регуляторно-динамическими функциями и памятью, является ИЛ-1 β .

Пятая глава посвящена анализу роли мелатонина и амилоида бета в формировании познавательных нарушений в остром периоде ишемического ин-

сульты. Автор работы обнаружил, что высокая концентрация 6-COMT (6-сульфатоксимелатонин) является маркером «чистых» постинсультных КН, тогда как его низкая концентрация при наличии КН может свидетельствовать об их смешанном, то есть, отчасти, гиппокампальном типе. В свою очередь, в отличие от сывороточной концентрации амилоида, его уровень в ликворе был обратно ассоциирован с состоянием когнитивных функций, что позволяет рассматривать данный показатель в качестве биомаркера ПИКН. Причем, ликворная концентрация Аβ 40 позволяла дифференцировать пациентов с умеренными и выраженными ПИКН. В целом биомаркеры – 6-COMT и Аβ 40, отражая как инсульт-связанный так и нейродегенеративный компонент патогенеза ПИКН, продемонстрировали общность в диагностике данного состояния.

В шестой главе представлена комплексная оценка макро- и микроструктурных нейровизуализационных изменений головного мозга в контексте формирования когнитивных нарушений. У большинства пациентов отмечался частичный инфаркт передней циркуляции (РАСІ) с наличием в среднем одного очага варибельного размера, который, преимущественно, располагался в глубоких отделах теменной доли. У значительной части пациентов вовлекались затылочная и височная доли. Наиболее часто отмечалось поражение овального центра, островка, а также таламуса и пограничных зон кровоснабжения. Непосредственное вовлечение в очаг гиппокампа выявлялось у 4% больных, то есть, менее чем у каждого 20 больного. Размер очага, выраженность лейкоареоза, а также внутренней гидроцефалии были преимущественно ассоциированы с глобальным когнитивным статусом, регуляторно-динамическими и зрительно-пространственными функциями. Причем, наиболее сильные взаимосвязи были характерны для объема желудочков мозга. Функция речи была также ассоциирована с хроническими изменениями мозга, но не связана с размером очага. Маркерами наиболее низкого глобального когнитивного статуса и регуляторно-динамических функций явились размер острого очага более 30 см, площадь лейкоареоза более 200 см² и объем боковых желудочков более 59 см³.

Пациенты с объемом гиппокампов менее $5,5 \text{ см}^3$ характеризовались более низким показателем памяти и у них чаще встречались дисмнестические и смешанные КН. При оценке параметров диффузионно-тензорной трактографии было выявлено, что у пациентов с инсультом по сравнению с группой контроля отмечается снижение ФА обоих гиппокампов, ножек внутренней капсулы, верхних продольных и ипсилатерального нижнего фронто-окципитального пучков, а также колена мозолистого тела.

В целом КН в остром периоде заболевания ассоциированы с микроструктурным поражением головного мозга, в частности, длинных ассоциативных трактов (нижний фронто-окципитальный пучок, цингулярный пучок), мозолистого тела и таламуса, которое, в свою очередь, может быть связано с процессами нейровоспаления (ИЛ- 1β , ИЛ-6, ИЛ-10) и нейрорепарации (IGF-1). Важную роль в развитии ПИКН имеют также макроструктурные изменения головного мозга, в частности, размер очага инфаркта, выраженность лейкоареоза, объем желудочков и гиппокампов.

Седьмая глава посвящена анализу динамики и прогнозированию когнитивного статуса в восстановительном периоде ишемического инсульта. В частности, для пациентов с отрицательной динамикой, которые характеризовались высоким когнитивным статусом в остром периоде (MMSE 28,5 баллов), был характерен неблагоприятный профиль нейровоспаления, а именно, преобладание провоспалительной активности сыворотки, не обеспеченной достаточным противовоспалительным ответом (высокий уровень ИЛ-6 в ликворе, преобладание ИЛ- 1β над ИЛ-10 в сыворотке) в сочетании с атеросклерозом, дислипидемией, недостаточностью нейропротекторной активности мелатонина, выраженной дезинтеграцией верхнего продольного пучка и наличием морфометрических изменений в виде дилатации желудочков.

При построении интегральных моделей состояния познавательных сфер было показано, что когнитивный статус пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта может быть спрогнозирован на основании оценки показателей (1) цереброваскулярного здоровья (возраст, толщина КИМ,

объем боковых желудочков), (2) когнитивного резерва (уровень образования, микроструктура контралатерального цингулярного пучка), (3) острого поражения головного мозга (тяжесть инсульта, степень стенозирования внутренней сонной артерии на стороне очага, систолическое артериальное давление при поступлении, фракционной анизотропии ипсилатерального верхнего продольного пучка и передней ножки внутренней капсулы) и (4) нейровоспаления (уровень ФНО α в ликворе).

В заключение диссертационного исследования автор на основании изучения нейровоспалительных и нейротрофических показателей в остром периоде ишемического инсульта подходит к обоснованному выводу, что при ишемическом инсульте иммунный ответ развивается одновременно с участием про- и противовоспалительных механизмов, а выраженность данного ответа пропорциональна степени повреждения и преморбидному воспалительному фону, а постинсультное нейровоспаление является важной детерминантой когнитивного статуса в остром периоде заболевания. Кроме этого когнитивный статус после инсульта во многом зависит от состояния белого вещества «интактного» полушария, что, по-видимому, отражает значимость компенсаторных возможностей нейронных сетей мозга; причем пациенты с дизрегуляторными и смешанными познавательными нарушениями отличаются от больных инсультом с нормальным когнитивным статусом количеством вовлеченных зон мозга, а между собой – комбинацией их поражения.

Полученные результаты представлены в работе последовательно, диссертация характеризуется внутренней логикой. Достоверность результатов диссертационной научной работы обеспечена достаточной численностью участников исследования, подробным клиническим осмотром пациентов, высокой информативностью использованных методик. Все полученные данные квалифицированно обсуждены в контексте последних достижений смежных отечественных и зарубежных исследований. Аналитическая обработка и обобщение полученных данных проведены строго в соответствии с установленными статистическими закономерностями и законами формальной логики и, при этом, отлича-

ются высоким уровнем креативности. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации научно обоснованы, соответствуют цели и задачам диссертационного исследования.

Диссертация и автореферат оформлены в соответствии со стандартами, содержание автореферата полностью отражает содержание диссертации. Материалы диссертации и автореферата Кулеша А.А. оформлены в соответствии с принятыми стандартами (ГОСТ), изложены последовательно и логично, грамотным литературным языком. В работе встречаются отдельные орфографические и стилистические неточности. Принципиальных замечаний к диссертации и автореферату нет.

При ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. В пятом положении научной новизны сказано: «Показана роль в развитии феномена как острого ишемического очага, так и патологии белого вещества головного мозга». Какого феномена и какая роль?
2. Каким образом дисфункция определенного участка мозга, вызванная инсультом, может распространяться на связанные с ней не поврежденные зоны обоих полушарий?
3. Кем был предложен термин «Траектория когнитивного статуса», использованный в Вашей работе и являющийся оксюмороном?

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

Заключение

Диссертационное исследование 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», представленное 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 Кулеша А.А 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 кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО
«Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации

« 20 » 02 2017г



С.А. Живолупов

Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6
E-mail: peroslava@yandex.ru
Телефон: 89219394983

Подпись С.А. Живолупова заверяю.

