

**ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОПОНЕНТА
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 темы работы

В прогнозировании функционального исхода острого периода ишемического инсульта важная роль принадлежит нейровизуализационным биомаркерам. Наиболее распространенным и четко очерченным МРТ-синдромом выступает церебральная болезнь мелких сосудов, которая развивается, как правило, постепенно под воздействием сердечно-сосудистых факторов риска, манифестирует как ишемическими (гиперинтенсивность белого вещества, лакуны), так и геморрагическими феноменами (церебральные микрокровоизлияния) и снижает церебральный резерв. Клиническая значимость как отдельных проявлений церебральной микроангиопатии, так и ее суммарного бремени в модификации течения острого периода мозговой катастрофы окончательно не установлена. Особенно спорной является роль периваскулярных пространств и церебральных микрокровоизлияний. Ряд исследователей в качестве основного звена патогенеза церебральной микроангиопатии рассматривает гипоперфузию, хотя существует и противоположная точка зрения. Церебральная гипоперфузия изучается также в контексте структурного разобщения головного мозга даже за пределами «видимых» при стандартном исследовании патологических зон. Несмотря на нерешенность ряда вышеобозначенных вопросов, до сих пор не предпринималось попыток обобщенного анализа влияния перечисленных процессов на клиническую траекторию острого ишемического инсульта.

Диссертационная работа Кайлевой Н. А. посвящена изучению клинической значимости макроструктурного, микроструктурного и перфузионного церебрального резерва в остром периоде ишемического инсульта. Учитывая поставленную цель и значимость научных и практических задач, решаемых в диссертации, данное научное исследование является крайне актуальным.

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

Обзор данных литературы, представленный автором, отражает детальное изучение проблемы церебральной болезни мелких сосудов, гипоперфузии и микроструктурных нарушений в контексте реабилитационного потенциала при инсульте. На основании анализа полученных данных, Кайлевой Н.А. предложена гипотеза, согласно которой показатели макроструктурного, микроструктурного и перфузионного церебрального резерва могут иметь важное значение в прогнозировании функционального исхода в остром периоде заболевания. В соответствии с выдвинутой гипотезой, была сформулирована цель исследования: изучение клинической значимости макроструктурного, микроструктурного и перфузионного церебрального резерва в остром периоде ишемического инсульта. В соответствии с целью, сформулированы задачи исследования.

Объем проанализированного материала, дизайн и методология исследования адекватны и достаточны для заявленной цели работы. Автором проведено тщательное обследование 100 пациентов в остром периоде ишемического инсульта и 12 пожилых лиц группы сравнения. Для оценки неврологического и функционального статуса автором использован набор клинических шкал: шкала инсульта национального института здоровья (NIHSS), Монреальская шкала оценки когнитивных функций, индекс мобильности Ривермид, модифицированная шкала Рэнкин и Gugging Swallowing Screen, а также тест функции руки Френчай.

Благодаря применению специального МРТ-обследования, автором произведена оценка четырех основных маркеров церебральной болезни мелких сосудов и расчет интегральной шкалы микроангиопатии; с помощью диффузионно-тензорной последовательности оценена фракционная анизотропия стратегических трактов (кортикоспинальный тракт на уровне задней ножки внутренней капсулы и моста, колена внутренней капсулы, передняя ножка внутренней капсулы, цингулярный пучок, верхний продольный пучок, нижний фронто-окципитальный пучок, валик мозолистого тела и симметричные участки интактного полушария); с использованием бесконтрастной МР-перфузии по методу меченных спинов измерена скорость мозгового кровотока в стандартизированных точках бассейна средней мозговой артерии.

Полученные результаты представлены в работе последовательно. Наименование темы диссертации соответствует полученным новым научным данным. Исходя из вышеизложенного, научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, следует считать обоснованными.

Достоверность и новизна результатов диссертаций

Исследование выполнено на современном научном уровне, четко сформулированы цели и задачи, статистическая обработка материала реализована с использованием адекватных современных методов. Такой подход позволяет заключить, что научные положения, сформулированные в диссертационной работе Кайлевой Н.А, являются достоверными.

Научная новизна диссертации не вызывает сомнения. Она обусловлена тем, что впервые охарактеризованы отдельные проявления церебральной болезни мелких сосудов, их суммарное бремя у пациентов в остром периоде ишемического инсульта и продемонстрированы ассоциации с параметрами кардиоваскулярного риска, когнитивного резерва, клиническим и функциональным статусом при завершении первого этапа лечения и реабилитации; установлено, 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. Наибольшая значимость маркеров церебральной болезни мелких сосудов отмечается на уровне легкого ограничения жизнедеятельности; доказано, что маркеры церебральной болезни мелких сосудов ассоциированы с микроструктурной целостностью головного мозга; получены новые данные о роли расширения периваскулярных пространств в микроструктурной дезорганизации проекционных и ассоциативных трактов. Определено, что данная ассоциация опосредует негативные клинические последствия церебральной микроангиопатии в остром периоде инсульта; 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 острого нарушения мозгового кровообращения; разработаны математические модели, позволяющие прогнозировать степень неврологического дефицита и независимости по завершении первого этапа лечения, на основе оценки уровня неврологического дефицита при поступлении (клинический индикатор), локализации очага инфаркта мозга (макроструктурный индикатор), фракционной анизотропии верхнего продольного пучка/цигулярного пучка (микроструктурный индикатор), а также скорости мозгового кровотока зон внутренней капсулы, M1, M2 и M5 по шкале ASPECTS (перфузионный индикатор).

Ценность для науки и практики результатов работы очевидна, определяется рядом важных разработок, предложений и внедрений.

Во-первых, в диссертационной работе обосновывается необходимость проведения в остром периоде ишемического инсульта мультимодальной МРТ головного мозга, включающей оценку маркеров церебральной болезни мелких сосудов по критериям STRIVE, диффузионно-тензорную последовательность для оценки микроструктуры белого вещества головного мозга и бесконтрастную перфузию по методу меченных спинов. Во-вторых, автором

разработана и интегрирована в клиническую деятельность шкала оценки маркеров церебральной болезни мелких сосудов, а также разработан метод определения потенциальной причины инсульта неясной этиологии на основании оценки количества и паттерна лакун; рассчитано пороговое значение результата шкалы церебральной болезни мелких сосудов, выше которого клинические последствия в остром периоде ишемического инсульта наиболее значимы, и определены подгруппы пациентов, у которых учет проявлений церебральной микроангиопатии особенно важен. В-третьих, и это наиболее важно, разработан способ прогнозирования результата шкал NIHSS и Рэнкин на момент завершения первого этапа лечения и реабилитации на основе анализа клинических, макро-, микроструктурных и перфузионных данных.

Результаты исследования могут быть использованы в первичных сосудистых отделениях, региональных сосудистых центрах, реабилитационных отделениях и центрах, а также в учреждениях амбулаторного звена оказания медицинской помощи.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности.

Объем и структура диссертации полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным работам, представленным 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, списка литературы, клинического примера. Библиографический список содержит 32 работы отечественных и 256 работ зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 39 таблицами и 39 рисунками.

Решение поставленных задач, аргументированность выводов, последовательно вытекающих из представленных данных, позволяют считать диссертацию завершенной.

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.

Вопросы и замечания по работе

При рецензировании работы возникли следующие **вопросы** для дискуссии:

1. Какова причина того, что приведенные в работе результаты статистической обработки о соотношении подтипов ишемических инсультов по критериям TOAST у наблюдаемых больных не соответствует эпидемиологическим данным Федеральных клинических рекомендаций (2015) и др. источников (Вами не выделены редкие причины инсульта; высока встречаемость инсультов с неизвестной причиной – у 48%, вместо 36% - по литературным данным)?
2. Как Вы полагаете, повлияло ли отнесение Вами почти половины больных к категории «с неизвестной причиной» на оценку клинической значимости церебральной болезни мелких сосудов, изложенной в практической рекомендации 3?
3. Когда необходимо проводить предлагаемое Вами «специальное МРТ-исследование» больным ишемическим инсультом, учитывая ограниченность во времени в момент госпитализации,

регламентированное Порядком оказания медицинской помощи (пр. МЗ РФ от 5.11.2012 №928н)?

4. С чем связаны негативные клинические эффекты церебральной болезни мелких сосудов у пациентов с высшим образованием; отсутствием курения; отсутствием отягощенной по инсульту наследственности; отсутствием фибрилляции предсердий и сахарного диабета; кардиоэмболическим инсультом; повторным инсультом; систолическим артериальным давлением при поступлении <140 мм рт. ст.?

По прочтении диссертации возникли следующие **замечания**:

1. Автором использованы устаревшие термины («клинические ординаторы», «курсанты»), не соответствующие современной нормативной базе.
2. Выводы сформулированы с использованием длинных сложноподчиненных предложений с множеством оборотов, без цифровой иллюстрации, что затрудняет их понимание.

Вопросы являются уточняющими, не носят принципиального характера и не снижают ценности проведенной автором работы.

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

Считаю, что диссертационная работа Кайлевой Н.А. на тему: «Клиническая значимость макроструктурного, микроструктурного и перфузионного церебрального резерва в остром периоде ишемического инсульта» является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, решающей актуальную задачу современной неврологии – изучение клинической значимости церебрального резерва в остром периоде ишемического инсульта.

Работа 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 кандидатским диссертациям, а сам автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – «нервные болезни».

Официальный оппонент:

Заведующий многопрофильным
клинико-диагностическим центром
ФГБНУ «Научный центр неврологии»,
доктор медицинских наук, профессор

105064, г. Москва, пер. Обуха, 5

Тел.: 8 (495) 374-77-96

Факс: 8 (495) 374-77-96

mkdc@neurology.ru, www.pramn.ru.

Даю согласие на сбор,
обработку и хранение персональных
данных

Галина Николаевна Бельская

Галина Николаевна Бельская

Подпись д.м.н., профессора Г.Н.Бельской
заверяю.

Начальник отдела кадров ФГБНУ
«Научный центр неврологии»

Наталья Александровна Зеленская

21 февраля 2020 г.

