

**Отзыв официального оппонента доктора медицинских наук,
профессора Бельской Галины Николаевны 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, 2021**

Актуальность темы работы

В современной медицине все большую популярность находит применение биомаркеров в прогнозировании течения и исхода заболеваний. Определение реабилитационного потенциала в уже в рамках острого периода ишемического инсульта представляется важным направлением научного поиска, так как открывает возможности для персонализации медицинской помощи и оптимизации ресурсов стационаров. Некоторые рутинные клинические параметры могут быть полезны в отношении прогнозирования степени восстановления неврологических функций, однако, с учетом значительных изменений, произошедших в ангионеврологии в последние годы, их роль требует пересмотра. Не менее важна биомаркерная диагностика с использованием показателей, доступных в рамках рутинной практики. Принимая во внимание накопленные экспериментальные и клинические данные, к таким параметрам, в первую очередь, можно отнести особенности воспалительного ответа на инсульт, в частности концентрацию отдельных про-и противовоспалительных цитокинов. Параметры церебрального резерва, который может быть с высокой точностью оценен при диффузионно-тензорной МРТ, также имеет мощный, но еще далеко не полностью раскрытый прогностический потенциал. Таким образом, тема диссертационного исследования является актуальной.

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

Обзор данных литературы, представленный автором, отражает детальное изучение проблемы прогнозирования реабилитационного потенциала на основании данных клинических, воспалительных и микроструктурных маркеров при инсульте. На основании анализа литературных данных Быковой А.Ю. предложена гипотеза, согласно которой показатели биомаркеров могут иметь важное значение в прогнозировании функционального исхода в остром периоде заболевания. В соответствии с гипотезой была сформулирована цель исследования: изучение прогностической значимости клинических, воспалительных и микроструктурных церебральных биомаркеров реабилитационного потенциала в остром периоде ишемического инсульта. Для достижения поставленной цели определены задачи исследования.

Автором выбран методологический подход, который представляется адекватным для решения задач исследования. У всех пациентов оценивался анамнез, клинические данные, сердечно-сосудистый риск и уровень физической активности до инсульта. Всем больным выполнялась оценка индикаторов реабилитационного потенциала по доменам на 3-й день заболевания и при выписке: выраженность неврологического дефицита (шкала NIHSS), степень когнитивных нарушений (шкала MoCA), мобильность (индекс мобильности Ривермид), функция кисти (шкала Френчай), постуральные функции (шкала Берга), ходьба (индекс Хаузера), бытовые навыки (шкала FIM), бытовая независимость (шкала Бартел), степень ограничения жизнедеятельности (модифицированная шкала Ренкин). Пациентам проводился забор венозной крови при поступлении, на 3-й и 10-й день заболевания. В сыворотке крови определялись концентрации ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-10 (все временные точки) и ИЛ-4 (только на 3-й и 10-й день). С целью оценки трактов и вычисления значений фракционной анизотропии проведена диффузионно-тензорная МРТ. В обоих полушариях головного мозга оценивалась фракционная анизотропия следующих зон и трактов: очаг и перифокальная

зона в 3 см от него, кортико-спинальный тракт, колена внутренней капсулы, передняя ножка внутренней капсулы, цингулярный пучок, верхний продольный пучок, нижний фронто-окципитальный пучок и валик мозолистого тела.

Обследованы 170 пациентов в остром периоде ишемического инсульта и 15 пожилых лиц группы сравнения. Среди включенных в анализ пациентов было 93 мужчины и 80 женщин.

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 Быковой А.Ю., являются достоверными.

Научная новизна диссертации не вызывает сомнения. Она обусловлена тем, что впервые описана динамика основных реабилитационных доменов в рамках острого периода ишемического инсульта; охарактеризованы наиболее значимые факторы, связанные с состоянием нескольких 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; 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; установлено, что уровень независимости пациентов от окружающих зависит от размера очага, а также фракционной анизотропии контралатерального цингулярного пучка и зоны, расположенной зеркально очагу инфаркта; 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 значительное повышение мобильности за время лечения ассоциировано с высоким уровнем ИЛ-4, более высокий уровень ИЛ-10 к концу острейшего периода является маркером нарушения постуральных функций и ходьбы при выписке, а высокая концентрация ИЛ-1 β при поступлении является предиктором низкого глобального когнитивного статуса при выписке; доказано, что 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.

Ценность для науки и практики результатов работы

Во-первых, в диссертационной работе обосновывается необходимость определения в остром периоде ишемического инсульта сывороточной концентрации ИЛ-10 и ИЛ-4 и проведения дМРТ головного мозга. Во-вторых, автором установлены оптимальные сроки первого этапа лечения и реабилитации, определены реабилитационные домены, в которых восстановление происходит быстрее, и сферы, характеризующиеся более медленным восстановлением, а также определены очаг-зависимые и очаг-независимые реабилитационные домены, отличающиеся разной скоростью восстановления. В-третьих, и это наиболее важно, разработаны и интегрированы в клиническую деятельность регрессионные модели, позволяющие прогнозировать реабилитационный потенциал в нескольких реабилитационных доменах на основании анализа рутинных клиничко-

анамнестических данных; рассчитаны пороговые значения фракционной анизотропии, позволяющие прогнозировать результат основных реабилитационных доменов при завершении первого этапа лечения.

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 172 страницах машинописного текста и состоит из введения, главы обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, клинического примера. Библиографический список содержит 17 работ отечественных и 181 работу зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 50 таблицами и 33 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, 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.

Вопросы к работе

В процессе ознакомления с диссертационной работой возник ряд вопросов для дискуссии:

1. Включались ли Вами в исследование пациенты с хроническими воспалительными заболеваниями различной локализации, способными повлиять на содержание в крови провоспалительных цитокинов?
2. Считаете ли Вы, что содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови коррелирует с таковыми в спинно-мозговой жидкости?
3. Проводили ли Вы анализ уровня цитокинов у больных инсультом в зависимости от приема статинов, поскольку известно, что статины обладают плеiotропным эффектом, включая противовоспалительный?

Замечания по работе

1. Ряд практических рекомендаций представляют собой констатацию выявленных в процессе исследования феноменов с последующей формулировкой: «что необходимо учитывать при планировании реабилитационных мероприятий». Хотелось бы получить более конкретные рекомендации по тактике ведения пациентов на основании полученных данных.

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 Быковой А.Ю. на тему: «Прогностическая значимость клинических, воспалительных и микроструктурных церебральных биомаркеров реабилитационного потенциала

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 (с изменениями от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сам автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – «нервные болезни».

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ:

Заведующая многопрофильным клинико-диагностическим центром
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения "Научный центр неврологии"
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
(шифр специальности 14.01.11.- нервные болезни)
доктор медицинских наук, профессор



Г.Н. Бельская

Подпись доктора медицинских наук, профессора Г.Н. Бельской «ЗАВЕРЯЮ»
Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного
научного учреждения "Научный центр неврологии"
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
кандидат медицинских наук

А.Н. Евдокименко



«27»

04

2021 г.

Адрес: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научный центр неврологии" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д.80; тел. 8(495) 490-22-02; E-mail: center@neurology.ru