

**ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**  
**ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОРА**  
**ФОНЯКИНА АНДРЕЯ ВИКТОРОВИЧА НА ДИССЕРТАЦИОННУЮ**  
**РАБОТУ МЕХРЯКОВА СЕРГЕЯ АЛЕКСАНДРОВИЧА**  
**«РОЛЬ ПАРАДОКСАЛЬНОЙ ЭМБОЛИИ, ПРЕДСЕРДНОЙ**  
**КАРДИОПАТИИ И НЕСТЕНОЗИРУЮЩЕГО КАРОТИДНОГО**  
**АТЕРОСКЛЕРОЗА В РАЗВИТИИ ЭМБОЛИЧЕСКОГО**  
**КРИПТОГЕННОГО ИНСУЛЬТА»,**  
**ПРЕДСТАВЛЕННУЮ НА СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ**  
**КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ**  
**3.1.24. НЕВРОЛОГИЯ, 3.1.20. КАРДИОЛОГИЯ**

**Актуальность темы диссертации**

Одной из основных проблем современной неврологии является криптогенный инсульт, на долю которого приходится до 25% всех случаев ишемического инсульта. Актуальность проблемы обусловлена тем фактом, что отсутствие верификации непосредственной причины ишемического инсульта, а также механизма его развития затрудняет подбор эффективной вторичной профилактики. В частности, несвоевременное выявление фибрилляции предсердий ассоциировано со значительным повышением риска повторного инсульта из-за назначения адекватной антитромботической терапии. Значимым предиктором наличия скрытой фибрилляции предсердий является предсердная кардиопатия, установление критериев диагностики которой может позволить определить целевую группу для пролонгированного кардиомониторинга.

С другой стороны, открытое овальное окно, встречающееся по данным чреспищеводной эхокардиографии у 25% индивидов во взрослом возрасте, является наиболее частой причиной эмболического криптогенного инсульта в популяции пациентов молодого и среднего возраста. Это обосновывает необходимость активного поиска право-левого шунта с целью отбора

пациентов для эндоваскулярного лечения.

Также причиной эмболического криптогенного инсульта может служить наличие уязвимой бляшки при нестенозирующем атеросклерозе (менее 50%). Характеристики бляшки, которые определяют ее эмбологенность, требуют инструментальной оценки. Ультразвуковое исследование сонных артерий, наиболее широко распространенное и доступное в рутинной клинической практике, может играть важную роль в определении фенотипа атеросклеротической бляшки и подборе программы вторичной профилактики.

Диссертационная работа Мехрякова С. А., посвященная изучению указанных аспектов патогенеза, диагностики и вторичной профилактики эмболического криптогенного инсульта, является крайне актуальной.

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

Обзор данных литературы, представленный автором, отражает детальное изучение проблемы диагностики эмболического криптогенного инсульта. На основании анализа полученных данных Мехряковым С.А. предложена идея диссертационного исследования, согласно которой проведение алгоритмизированного диагностического поиска у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом с меньшими затратами позволяет определить цереброкардиальную интерпозицию открытого овального окна, предсердной кардиопатии и нестенозирующего каротидного атеросклероза. Автором сформулирована цель работы - исследование цереброкардиальных взаимоотношений в виде парадоксальной эмболии, предсердной кардиопатии и нестенозирующего каротидного атеросклероза в развитии эмболического криптогенного инсульта. В соответствии с целью сформулированы задачи исследования.

Объем проанализированного материала, дизайн и методология исследования адекватны и достаточны для заявленной цели работы. Автором проведено комплексное обследование 378 пациентов в остром периоде

ишемического инсульта. Для стандартизированной оценки статуса пациентов использован набор клинических шкал: шкала инсульта национального института здоровья (NIHSS), модифицированная шкала Рэнкина, шкала риска парадоксальной эмболии (RoPE) и шкала оценки сердечно-сосудистого риска (ASCVD).

Мехряковым С.А. проведена углубленная оценка эхокардиографических характеристик анатомии и функции левого предсердия, выполнен поиск право-левого шунта с определением градации его функциональной значимости при помощи транскраниальной доплерографии с пузырьковой пробой, осуществлена детальная оценка право-левого шунта/открытого овального окна при помощи чреспищеводной эхокардиографии. На основании дуплексного сканирования сонных артерий выполнена фенотипическая оценка атеросклеротических бляшек при нестенозирующем каротидном атеросклерозе.

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

### **Достоверность и новизна результатов и выводов диссертационной работы**

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 Мехряковым С. А., являются достоверными.

Научная новизна диссертации не вызывает сомнения. Она обусловлена тем, что впервые определен комплекс диагностических критериев предсердной кардиопатии, которые включали функциональные и

морфологические параметры левого предсердия, про-натрийуретический N-концевой пептид В-типа. Данные диагностические критерии впервые апробированы на группе пациентов с криптогенным инсультом. Предложен алгоритм выявления целевой группы пациентов для продленного мониторинга ЭКГ. Установлены различия сердечно-сосудистого статуса у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом в зависимости от наличия/отсутствия сердечной аномалии - право-левого шунта/открытого овального окна. В исследовании получены новые данные о клинико-анамнестических особенностях ишемического инсульта на фоне право-левого шунта/открытого овального окна, характеризующихся малым или умеренным неврологическим дефицитом, наличием преимущественно мелких очагов инфаркта головного мозга, частым поражением вертебробазилярного бассейна, наличием в анамнезе предрасполагающих или провоцирующих факторов у 50% пациентов. Охарактеризованы анатомические особенности сердечной аномалии - открытого овального окна у пациентов с ишемическим инсультом на фоне право-левого шунта, выражающиеся в преобладании сложного типа открытого овального окна, его среднего диаметра и в наличии в четверти случаев анатомических признаков высокого риска. Определено, что нестенозирующий каротидный атеросклероз и предсердная кардиопатия являются основными потенциальными эмболическими источниками у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом и составляют половину в фенотипической структуре эмболического криптогенного инсульта. Показано, что стеноз инсульт-ассоциированной сонной артерии в диапазоне от 30 до 49% при эмболическом криптогенном инсульте двукратно превалирует на стороне инфаркта в сравнении с противоположной стороной и наблюдается в 37% случаев. продемонстрировано, что цереброкардиальные взаимоотношения при кардиоэмболическом инсульте характеризует вовлечение в очаг инфаркта островка, что может рассматриваться в качестве радиологического маркера кардиальной эмболии.

## Ценность диссертационной работы для науки и практики

Во-первых, в диссертационной работе обосновывается необходимость проведения структурированного и интенсивного кардиологического диагностического поиска у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом с целью идентификации потенциальных источников эмболии и подбора персонифицированной вторичной профилактики. Во-вторых, автором апробирован в ежедневной клинической практике ступенчатый подход к выявлению парадоксальной эмболии и ее причины у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом, включающий проведение транскраниальной доплерографии с пузырьковой пробой и чреспищеводной эхокардиографии. В-третьих, автором разработаны и интегрированы в клиническую практику клинко-диагностические алгоритмы, позволяющие классифицировать открытое овальное окно как эмболический источник низкого, среднего и высокого риска с целью выбора метода вторичной профилактики. В-четвертых, автором обоснована необходимость детального анализа сердечно-сосудистых маркеров эмбологенности при эмболическом криптогенном инсульте: фенотипа атеросклеротической бляшки при наличии нестенозирующего каротидного атеросклероза с редукцией просвета 30-49% и фракции опорожнения левого предсердия при подозрении на кардиальный механизм развития ишемического инсульта. В-пятых, определены пороговые значения, чувствительность и специфичность маркеров предсердной кардиопатии при дифференциации кардиоэмболического и некардиоэмболического механизмов развития ишемического инсульта, что необходимо для последующего таргетного проведения пролонгированного мониторинга ЭКГ и выявления большего числа пациентов с кардиоэмболией. В-шестых, обоснована информативность оценки поражения островка при проведении МРТ головного мозга, как радиологического маркера кардиоэмболического подтипа ишемического инсульта. В-седьмых, и это наиболее важно, разработан диагностический алгоритм определения потенциальных источников эмболического криптогенного инсульта,

позволяющих существенно модифицировать подходы к вторичной профилактике. Результаты исследования могут быть использованы в первичных сосудистых отделениях, региональных сосудистых центрах.

### **Оценка содержания диссертации и ее завершенности**

Объем и структура диссертации полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным работам, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация изложена на 167 страницах машинописного текста и состоит из введения, главы обзора литературы, материалов и методов, 3 глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, клинических примеров. Библиографический список содержит 23 работы отечественных и 174 работы зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 46 таблицами и 25 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 13 печатных работ, в том числе 8 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, из них 7 – 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**

Принципиальных замечаний к выполненной работе нет. При рецензировании работы возникли следующие вопросы для дискуссии:

1. Уточнение критериев установления диагноза фибрилляции предсердий в настоящей работе. Известно, что для установки диагноза фибрилляции предсердий согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ от 2020 года необходимо наличие зарегистрированного эпизода аритмии с характерными ЭКГ-признаками длительностью не менее 30 секунд.

2. В группу с криптогенным инсультом были включены больные с постинфарктным кардиосклерозом, тогда как известно, что постинфарктный гипокинез левого желудочка считается самостоятельным источником кардиогенной эмболии.

3. Уточнение термина нестенозирующий атеросклероз. Наличие даже небольшой атеросклеротической бляшки приводит к стенозированию просвета артерии, однако гемодинамически это может быть не значимо.

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».**

Диссертационная работа Мехрякова С. А. на тему: «Роль парадоксальной эмболии, предсердной кардиопатии и нестенозирующего каротидного атеросклероза в развитии эмболического криптогенного инсульта» является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, решающей актуальную задачу современной неврологии и кардиологии – изучение цереброкардиальных взаимоотношений в виде парадоксальной эмболии, предсердной кардиопатии и нестенозирующего каротидного атеросклероза в развитии эмболического криптогенного 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 специальностям 3.1.24. Неврология, 3.1.20. Кардиология.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук, профессор,

ведущий научный сотрудник,

руководитель лаборатории кардионеврологии

2 неврологического отделения ФГБНУ НЦН  Фонякин А.В.

Даю согласие на сбор, обработку

и хранение персональных данных  Фонякин А.В.

«5» сентября 2022 г.


подпись доктора медицинских наук профессора

Андрея Викторовича Фонякина

**ЗАВЕРЯЮ:**

Ученый секретарь ФГБНУ НЦН

Канд. мед наук \_\_\_\_\_

 Сергеев Д.В.

«5» сентября 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научный центр неврологии", 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80,

Тел.+7 (495) 374-77-76. E-mail: [center@neurology.ru](mailto:center@neurology.ru). Сайт: [www.neurology.ru](http://www.neurology.ru)