

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры нервных болезней лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о диссертационном исследовании 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», представленном на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни

### **Актуальность темы выполненной работы**

Мозговые инсульты являются одной из актуальных проблем неврологии с медицинских, социальных и экономических позиций. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в связи с внедрением высокотехнологичных методов терапии, мозговой инсульт остается основной причиной инвалидности. Инвалидизация вследствие инсульта связана, в том числе, и с формированием когнитивного дефицита, вероятность которого после инсульта возрастает в 5-8 раз. В свою очередь когнитивные постинсультные нарушения в значительной мере снижают эффективность реабилитационных мероприятий, ухудшают прогноз и качество жизни пациентов. Поскольку постинсультные когнитивные нарушения патогенетически гетерогенны, и клинически значимый результат может быть получен только при использовании достижений фундаментальной науки в клинической практике, в диссертационной работе использованы

методы клинической неврологии, современные нейropsychологические методики оценки когнитивного статуса и эмоциональной сферы, определение маркеров нейровоспаления, нейродегенерации и нейропротекции в сыворотке и ликворе, уровень секреции мелатонина в моче, магниторезонансная томография головного мозга с исследованием комплекса морфометрических показателей.

Современная ангионеврология, наряду с анализом роли факторов риска ишемического инсульта, придает большое значение изучению патогенеза повреждения мозговых структур у пациентов с установленным риском развития мозгового инсульта. В частности посредником повреждающего действия сердечно-сосудистых факторов риска на мозговую ткань и формирование неврологического дефицита считается нейровоспаление. Выраженность системного воспаления связана с тяжестью клинических проявлений инсульта, его исходом и носит неоднозначный характер. С одной стороны подавление иммунных реакций уменьшает размер инфаркта и неврологический дефицит, с другой стороны иммунный ответ оказывает благоприятное влияние на ишемизированный участок мозга, способствуя утилизации некротического детрита и стимулируя секрецию нейротрофических факторов.

В диссертационной работе А.А.Кулеша с позиций наиболее обоснованного комплексного и инновационного подхода, включающего интегральную оценку маркеров нейровоспаления, нейродегенерации, нейропротекции, а также макро- и микроструктурных нейровизуализационных изменений головного мозга изучены закономерности формирования постинсультного когнитивного дефицита. Учитывая поставленную цель и значимость научных и практических задач, решаемых в диссертации, данное научное исследование является актуальным.

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

Прежде всего следует отметить корректность методологического подхода: детальное изучение нейропсихологического профиля познавательного дефицита у пациентов в остром периоде ишемического инсульта в комплексе с количественными и качественными характеристиками нейровоспаления, особенностями макро- и микроструктурных изменений головного мозга позволило автору разработать клиническую нейропсихологическую классификацию когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта, доказать значимость определения цитокиново-нейротрофического профиля как основной иммунологической детерминанты познавательных нарушений, продемонстрировать двоякую роль мелатонина в формировании различных аспектов познавательного дефицита и негативное влияние бета-амилоида 40 на когнитивный статус.

Идентифицированы зоны мозга, поражение которых носит стратегический характер в развитии познавательного дефицита.

Объем проведенного исследования и его дизайн вполне адекватны и достаточны для заявленной цели работы. Проведенное детальное обследование 327 пациентов в остром периоде ишемического инсульта с последующим применением адекватных методов статистической обработки результатов исследования следует признать достаточным для обоснования научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Клинические, нейропсихологические, биохимические, нейровизуализационные исследования проведены при личном участии соискателя и грамотно им интерпретированы.

Новизну исследования представляет разработанная автором концепция, согласно которой в результате воздействия преморбидных факторов и очага острой ишемии мозга в остром периоде ишемического инсульта имеет место

дисбаланс между процессами нейровоспаления (с участием ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-10) и нейропротекции (репарации) (с участием ИЛ-4 и IGF-1). Это приводит к нарушению и/или дополнительному повреждению микроструктуры вещества головного мозга и формированию когнитивных нарушений.

### **Ценность для науки и практики**

Разработанная автором классификация когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта во взаимосвязи с анализом значимости сердечно-сосудистых факторов риска и маркеров цитокино-нейротрофического профиля позволяют оптимизировать специализированную медицинскую помощь данной категории больных.

Установлена взаимосвязь когнитивных нарушений и выраженности дисбаланса нейровоспалительных, нейродегенеративных процессов. Установлены морфометрические показатели, ассоциированные с когнитивным снижением. Разработана формула для прогнозирования глобального когнитивного статуса, концептуальный подход диагностики дисмнестических когнитивных нарушений, способ прогнозирования траектории когнитивного статуса в восстановительном периоде ишемического инсульта на основании анализа цитокиновых профилей сыворотки (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-10) и фракционной анизотропии верхнего продольного пучка на стороне очага инсульта.

Доказана целесообразность исследование уровня цитокинов и IGF-1 в ликворе и сыворотке, бета-амилоида в ликворе и 6-COMT в моче и выполнение диффузионно-тензорной трактографии МРТ-морфометрии в остром периоде ишемического инсульта.

## **Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы**

Результаты исследования могут быть использованы в практической деятельности неврологов специализированных сосудистых отделений учреждений здравоохранения, в учебном процессе на кафедрах последипломного образования неврологического профиля.

### **Структура и содержание диссертации**

Объем и структура диссертации полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация изложена на 296 страницах и состоит из введения, обзора литературы, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и 6 приложений. Библиография содержит 942 источника, из них 112 отечественных и 830 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 56 таблицами и 65 рисунками.

Во введении отражено общее состояние проблемы, которой посвящена диссертационная работа, определена ее научная новизна и практическая значимость, что обосновывает целесообразность проведения данного исследования.

В обзоре литературы подробно освещены вопросы патогенеза нарушений познавательной деятельности в остром периоде инсульта, описаны современные взгляды на роль нейронального воспаления, нейродегенерации, секреции мелатонина в формировании когнитивного дефицита. Подчеркнута недостаточная изученность закономерностей формирования когнитивного дефицита в остром периоде ишемического

инсульта и закономерностей иммунных реакций при данном патологическом состоянии.

Содержание обзора литературы показывает, что автором детально изучены и систематизированы работы, посвященные данному вопросу, аргументировано формулируются цель и задачи исследования. Обзор литературы написан хорошим литературным языком, логичен и читается с большим интересом.

Вторая глава посвящена описанию клинического материала, методов исследования. Представлен дизайн исследования, отражающий суть работы.

Было обследовано 327 пациентов в остром периоде ишемического инсульта, с проведением нейропсихологического тестирования, исследованием цитокинов и IGF-1 в ликворе и сыворотке, бета-амилоида в ликворе и 6-SOMT в моче и выполнением диффузно-тензорной трактографии МРТ-морфометрии.

В последующих главах собственных исследований и Заключение проводится анализ полученных данных и их обсуждение.

В результате исследования установлено, что познавательные нарушения наблюдаются у 80% пациентов в остром периоде ишемического инсульта и ассоциированы с микроструктурным поражением стратегических зон обоих полушарий головного мозга. Среди классических факторов риска развития постинсультных когнитивных нарушений особое значение имеют показатели сердечно-сосудистого здоровья, когнитивный резерв и особенности острого ишемического поражения головного мозга.

При ишемическом инсульте иммунный ответ развивается одновременно с участием про- и противовоспалительных механизмов, и его выраженность пропорциональна степени повреждения и преморбидному воспалительному фону.

У пациентов пожилого и старческого возраста высокая концентрация 6-SOMT в остром периоде ишемического инсульта является маркером

дизрегуляторных когнитивных нарушений. Ликворная концентрация бета-амилоида 40 является независимым маркером как выраженности, так и характера постинсультных когнитивных нарушений.

Траектория когнитивного статуса в восстановительном периоде определяется профилем нейровоспаления в сочетании с микроструктурной целостностью ипсилатерального верхнего продольного пучка, а также выраженностью атеросклероза сонной артерии на стороне очага, уровнем липопротеинов высокой плотности, активностью мелатонина и дилатацией желудочков.

Полученные данные позволили существенно расширить представления о закономерностях формирования когнитивного дефицита в остром периоде ишемического инсульта.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, логично вытекают из результатов собственных исследований и отражают суть поставленных задач.

Замечаний по оформлению диссертации нет.

По теме 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 систему цитирования, получены 3 патента на изобретения.

### **Оценка автореферата**

Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации, содержит обоснование актуальности исследования, научной новизны, практической значимости. В нем представлены основные результаты и их обсуждение, выводы и практические рекомендации.

В целом работа производит очень благоприятное впечатление, написана хорошим литературным языком, соблюдается логичность построений, очень

убедительно обоснован выбор методик, однако следует остановиться на замечаниях, возникших при ознакомлении с работой:

### **Замечания**

1. Считаю, что обсуждение результатов и заключение в конце каждой главы перегружены литературными ссылками, не всегда имеющими прямое отношение к сути диссертационной работы;

2. Вывод 2 нуждается в более лаконичной формулировке;

3 Утверждение в выводе 4, что «ликворная концентрация бета-амилоида 40 является независимым маркером как выраженности, так и характера постинсультных когнитивных нарушений» - вполне самодостаточно и не нуждается в последующем предположении, чем это опосредовано.

Высказанные замечания не носят принципиального характера и не снижают ценности проделанной автором работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа А.А.Кулеша «Клинико-патогенетическая характеристика и прогнозирование исхода когнитивных нарушений при ишемическом инсульте в контексте взаимодействия процессов нейровоспаления, нейродегенерации, нейропротекции, макро- и микроструктурных церебральных факторов» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых может квалифицироваться как научное достижение, содержащее решение научной проблемы комплексного подхода к диагностике когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта, имеющее существенное значение для неврологии, внедрение которых вносит вклад в развитие здравоохранения страны.



Работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а сам автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.11. – «нервные болезни».

Профессор кафедры нервных болезней лечебного  
факультета федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Тюменский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
доктор медицинских наук,

профессор



Людмила Ивановна Рейхерт

14.03.17

подпись профессора Людмилы Ивановны Рейхерт заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ ВО «Тюменский ГМУ»

к.м.н., доцент



С.В.Платицына

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

Адрес: 625023 г. Тюмень, ул.Одесская 54

тел: (3452) 20-21-97

e-mail: [tgmu@tyumsmu.ru](mailto:tgmu@tyumsmu.ru)