

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Живолупова Сергея Анатольевича о научно-практической значимости диссертации Селяниной Наталии Васильевны на тему: «Патогенетические механизмы формирования очаговых и нейродинамических нарушений в остром и отдаленном периодах ушиба головного мозга», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.11 – нервные болезни.

Актуальность темы диссертации

Диссертационное исследование Селяниной Наталии Васильевны посвящено актуальной проблеме современной клинической неврологии – изучению нейрохимических механизмов формирования, прогнозирования и коррекции очаговых и нейродинамических нарушений у больных в остром и отдаленном периодах ушиба головного мозга легкой и средней степени тяжести. Актуальность темы исследования обусловлена как высокой частотой встречаемости черепно-мозговых травм (30-40% в общей структуре травматизма), так и высокой степенью дезадаптации пациентов с осложнениями болезни. При этом у значительного количества пациентов на поздних стадиях развиваются такие осложнения заболевания, как депрессия, деменция, нарушения сна и нарушения ходьбы высшего уровня. Несмотря на то, что вопросам патогенеза и лекарственной терапии черепно-мозговых травм и их осложнений посвящено большое количество исследований отечественных и зарубежных авторов, системных исследований цитокинов, серотонинергической системы и нейротрофических факторов в остром и отдаленном периодах черепно-мозговой травмы не проводилось. Кроме этого до сих пор не систематизированы факторы острого периода, определяющие степень выраженности неврологических, когнитивных и психовегетативных последствий перенесенной черепно-мозговой травмы легкой и средней степени тяжести.

Для оценки влияния нейропротективных препаратов на прогноз исхода у пациентов с ушибом головного мозга средней степени тяжести автором был выбран церебролизин, широко используемый в клинической

практике, но нуждающийся в уточнении механизмов терапевтической эффективности при данной патологии. При этом поскольку в доступной литературе недостаточно данных, в исследовании сопоставлено содержание цитокинов сыворотки крови и ликвора с клиническими показателями у больных черепно-мозговой травмой в остром и отдаленном периодах черепно-мозговой травмы легкой и средней степени тяжести в процессе нейропротекторной терапии.

В зарубежной печати опубликовано небольшое количество работ по исследованию основных закономерностей формирования травматической энцефалопатии, а отечественных публикаций по этой теме крайне мало. Хотя знание ведущих механизмов патогенеза ранних или поздних осложнений черепно-мозговой травмы позволяет корректировать лекарственную терапию в максимально ранние сроки и улучшать прогноз течения заболевания. В этой связи представляется крайне востребованным разработать оригинальную патогенетическую концепцию формирования и прогнозирования очаговых и нейродинамических нарушений при ушибах головного мозга легкой и средней степени тяжести.

Таким образом, диссертационное исследование Селяниной Наталии Васильевны является современной высоко актуальной работой.

Научная новизна результатов, представленных в исследовании

На основании обследования большого количества пациентов (150 человек) в остром периоде ЧМТ легкой и средней степени тяжести в возрасте от 18 до 64 лет выявлено, что когнитивные нарушения дизрегуляторного типа в остром и отдаленном периодах ЧМТ легкой и средней степени тяжести клинически более выражены при локализации очагов повреждения в лобной и височной долях головного мозга и коррелируют с низким содержанием мозгового нейротрофического фактора.

Автором доказано, что уровень нейротрофического фактора головного мозга в остром периоде закрытой черепно-мозговой травмы может позволяет прогнозировать когнитивные и эмоциональные расстройства у больных с ушибом головного мозга.

Впервые в клиническом исследовании определено содержание нейротрофинов, цитокинов и серотонина в биологических жидкостях и сопоставлено с нейрофункциональными нарушениями у больных в остром периоде ЧМТ легкой и средней степени тяжести, что ранее проводилось *in vitro* и в опытах над животными.

Автором обнаружено, что в остром периоде ушиба головного мозга повышается гуморальный и ликворный серотонин в связи со степенью тяжести черепно-мозговой травмы; при этом обнаружена прямая корреляционная зависимость серотонина сыворотки крови и ликвора от повышения уровня интерлейкина-10, что свидетельствует об активации противовоспалительных механизмов при церебральном травматическом повреждении.

В открытом сравнительном рандомизированном исследовании на двух группах больных по 30 человек впервые доказан нейротрофомиметический эффект препарата церебролизин у пациентов с черепно-мозговой травмой в виде улучшения когнитивных и эмоциональных функций как в остром, так и в отдаленном периоде, а также повышения уровня мозгового нейротрофического фактора сыворотки крови.

Представлена нейрохимическая концепция формирования нейродинамических когнитивных и эмоциональных нарушений при черепно-мозговой травме легкой и средней степени тяжести в остром и отдаленном периодах, согласно которой выраженность лобного когнитивного функционирования, депрессии, самооценки своего вегетативного состояния и качества жизни у больных с ушибом головного

мозга легкой и средней степени тяжести находится в прямой зависимости от уровня мозгового нейротрофического фактора.

Основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации убедительно обоснованы современными адекватными методами исследования и статистической обработки полученных данных.

Практическая значимость результатов диссертационного исследования

Разработана и внедрена в клиническую практику методология тестирования психовегетативных, когнитивных нарушений во взаимосвязи с исследованием серотонина, цитокинов и нейротрофических факторов в периферической крови в острой стадии ЧМТ легкой и средней степени тяжести для прогнозирования развития осложнений в отдаленном периоде.

Обоснована целесообразность исследования качества жизни больных ушибом головного мозга легкой и средней степени тяжести в остром периоде по опроснику MOS SF-36 для прогнозирования негативной или позитивной установки самооценки физической и психической составляющей своего качества жизни в будущем.

Предложена оригинальная методика прогнозирования когнитивных нарушений и депрессии в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы, основанная на определении уровня мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови: если содержание нейротрофического фактора мозга ниже 600 пг/мл имеется высокий риск развития лобной дисфункции в отдаленном периоде; обнаружение у пострадавших уровня сывороточного мозгового нейротрофического фактора 300 пг/мл и менее в первые дни черепно-мозговой травмы является маркером развития депрессии.

Отработаны практические рекомендации по раннему включению в консервативную терапию пациентов с ушибом головного мозга в остром

периоде нейротрофического препарата церебролизин в дозе 10,0 мл в/в струйно в течение 10 дней, что улучшает когнитивные, эмоциональные и вегетативные функции как в остром периоде, так и в катамнезе на фоне повышения содержания мозгового нейротрофического фактора крови.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Примечательно, что материалы работы Селяниной Н.В. широко отражены в различных научных изданиях. Так по результатам проведенного исследования опубликовано 49 работ, в том числе - 15 статей в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертационных исследований на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Кроме того, научные положения диссертации были представлены на многочисленных научных конференциях и конгрессах, как в Российской Федерации, так и за рубежом. Также, по разработанному автором и представленному в диссертационном исследовании положению, получено 2 патента на изобретение, справка о приоритете изобретения, 1 рационализаторское предложение.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на сессии молодых ученых ГБОУ ВПО «ПГМА им. акад. Е.А.Вагнера» Минздрава России (Пермь, 2010 г.), научных сессиях ГБОУ ВПО ПГМА (Пермь, 2011, 2012, 2013 гг.), научно-практической конференции "Когнитивные способности и когнитивные нарушения" (Пермь, 2011 г.), межрегиональной научно-практической конференции Приволжского федерального округа "Высокие технологии в неврологии" (Нижний Новгород, 2011 г.), VIII межрегиональной конференции "Актуальные вопросы сопроводительной терапии в многопрофильном стационаре" (Пермь, 2011 г.), республиканской

научно-практической конференции "Избранные проблемы клинической неврологии" (Пермь, 2011 г.), 15 конгрессе Европейской Федерации неврологических сообществ - EFNS (Будапешт, 2011 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Поленовские чтения" (Санкт-Петербург, 2012, 2013 гг.), международной научно-практической конференции по нейрореабилитации в нейрохирургии (Казань, 2012 г.), III межрегиональной научно-практической конференции "Актуальные вопросы практической неврологии и психиатрии" (Нижний Новгород, 2013 г.), международной научно-практической конференции "Проблемы медицины в современных условиях" (Казань, 2014 г.), 2 международном конгрессе "Экология мозга" (Москва, 2014 г.), расширенном заседании кафедр неврологии лечебного факультета имени В.П. Первушина, неврологии с курсом нейрореабилитологии дополнительного постдипломного образования с кафедрой психиатрии ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России (Пермь, 2015).

Результаты диссертационной работы Селяниной Н.В. имеют важное как теоретическое, так и практическое значение и могут быть рекомендованы для внедрения в работу отделений и учреждений, занимающихся диагностикой и лечением больных с черепно-мозговой травмой и ее осложнениями как на поликлиническом, так и на стационарном звене, а также должны применяться в учебном процессе при подготовке врачей и их усовершенствования на факультетах последипломного образования.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа изложена на 252 страницах машинописного текста написана литературным языком в соответствии с требованиями ВАК по традиционной схеме. Состоит из введения, обзора литературы, 8 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиография включает 345 источников, в том числе 148

отечественных и 197 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 77 таблицами, 102 рисунками, 8 клиническими примерами. Рисунки носят наглядный характер, таблицы рационально структурированы и несут значимую информативную нагрузку.

Для реализации поставленной цели исследования автором сформулировано 7 задач, решение которых полностью отображено в 8 выводах и 4 практических рекомендациях.

При прочтении диссертации Селяниной Н. В. принципиальных замечаний не возникло, имеются отдельные технические погрешности и стилистические неточности. Однако они не влияют на общую положительную оценку работы.

При проведении рецензирования возник ряд вопросов:

1. Почему в Вашей работе не использовались нейрофункциональные методы исследования для изучения нейродинамических изменений при черепно-мозговой травме?
2. Чем обусловлен Ваш выбор церебролизина в качестве нейропротектора для изучения нейротрофомиметического эффекта среди аналогичных препаратов (например, кортексин, актовегин и др.)?
3. Какие конкретно лекарственные средства использовались в обеих группах пациентов в качестве базисной терапии «согласно медицинским стандартам» при проведении открытого сравнительного рандомизированного исследования эффективности церебролизина?

Поставленные вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на научно-практическую ценность и положительную оценку работы.

Содержание автореферата

Автореферат диссертации соответствует требованиям, указанным в ГОСТах, в полной мере отражает содержание диссертации. Для улучшения восприятия раскрываемого материала содержит ряд рисунков и таблиц. В нем отражена актуальность рассматриваемой проблемы, степень ее разработанности, цели задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, положения выносимые на защиту, апробация результатов, их достоверность и обоснованность. В разделе «содержание работы» изложены материалы и методы исследования, дано лаконичное реферативное описание результатов собственных исследований, сформулированы выводы и практические рекомендации. Также представлен перечень работ автора по теме диссертационного исследования.

Заключение

Диссертация Селяниной Наталии Васильевны на тему: «Патогенетические механизмы формирования очаговых и нейродинамических нарушений в остром и отдаленном периодах ушиба головного мозга», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.11 – нервные болезни, является самостоятельной законченной научно-квалифицированной работой, в которой содержится решение крупной научной и социально-экономической проблемы – выявление нейрхимического патогенетического механизма формирования очаговых и нейродинамических нарушений в остром и отдаленном периодах ушиба головного мозга, что позволило разработать новые подходы к прогнозированию исходов и лечению больных данного профиля.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов,

представленная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Селянина Наталия Васильевна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

« 1 » июня 2015 г.

Профессор кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВПО
«Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации,
доктор медицинских наук профессор

 С.А. Живолупов

194044, Санкт-Петербург, Лесной пр., д. 2, телефон: (812) 5427297
e-mail: peroslava@yandex.ru



Подпись заверено:

А. ДЕСЯТОВ, начальник
отдела кадров и дела
подполковник медицинской службы
А. ЦЫМБАЛЕНКО