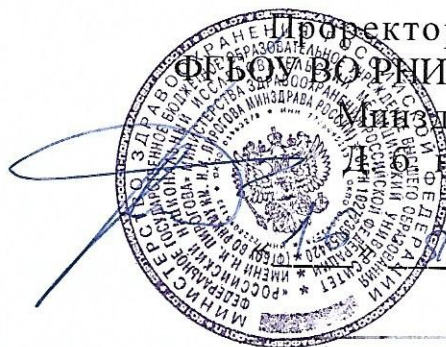


«УТВЕРЖДАЮ»

Директор по научной работе
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
Д.б.в. Д.В. Ребриков



12 января 2017 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России о научно-практической ценности диссертации Кулеша Алексея Александровича на тему «Клинико-патогенетическая характеристика и прогнозирование исхода когнитивных нарушений при ишемическом инсульте в контексте взаимодействия процессов нейровоспаления, нейродегенерации, нейропротекции, макро- и микроструктурных церебральных факторов», представленной к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни, г. Пермь, 2017.

Актуальность темы работы

Инсульт является актуальной медико-социальной проблемой ввиду значительного вклада в структуру заболеваемости, смертности, временной утраты трудоспособности и первичной инвалидности. В России проживает более 1 миллиона человек, перенесших инсульт, при этом треть из них составляют лица трудоспособного возраста, и к труду возвращается лишь каждый четвертый больной. Значительное социальное бремя, связанное с инсультом, обусловлено не только двигательными нарушениями, но также и не моторными, наиболее важными из которых являются когнитивные расстройства. Когнитивные расстройства обнаруживаются у 2/3 больных и их наличие связано с негативным прогнозом для больного, а именно, с низкой долгосрочной

выживаемостью, бытовой, социальной и профессиональной дезадаптацией. Попытки лечения и реабилитации пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями имеют весьма ограниченную эффективность ввиду значительной клинической разнородности проблемы и неизученности ее патогенеза. В настоящее время не существует приемлемых для научной и практической деятельности клинко-патогенетических концепций развития заболевания, а также обоснованных прогностических моделей его течения. При этом, значительное число новейших данных, полученных в смежных областях знаний – нейроиммунологии, дементологии, геронтологии, кардиологии, нейровизуализации, указывает на комплексность патогенеза инсульта и когнитивных нарушений, в целом, с заинтересованностью таких процессов как нейровоспаление, нейродегенерация и нейрорепарация. Кроме того, изучение заявленной в работе проблемы невозможно без применения современных методов нейровизуализации, одним из которых является диффузионно-тензорная трактография, обладающая значительным исследовательским потенциалом. Все вышеизложенное определяет высокую актуальность темы исследования.

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

В обзоре данных литературы, представленном Кулешом А.А., всесторонне, с использованием новейших данных и обозначением дискуссионных моментов обсуждены дефиниция, эпидемиология, нейропсихологическая картина, патогенез и течение постинсультных когнитивных нарушений. Особое внимание автор уделил вопросам генеза когнитивных расстройств, подробно остановившись на характеристике влияния как традиционных этиологических факторов, так и факторов, роль которых в развитии исследуемого заболевания может быть предположена на основании их участия в патогенезе самого инсульта,

когнитивных нарушений, а также смежных неврологических расстройств. Используя данный методологический подход, Кулеш А.А. идентифицировал несколько патологических процессов, участие которых в развитии познавательных нарушений после инсульта является, с одной стороны, весьма вероятной, а с другой – совершенно не изученной. К таким процессам относятся: нейровоспаление, нейродегенерация, нейрорепарация, а также микроструктурное и макроструктурное поражение вещества головного мозга. В результате обстоятельного анализа роли данных факторов автором была генерирована основная гипотеза исследования об интегральном характере патогенеза постинсультных когнитивных нарушений, сочетающем влияние традиционных факторов риска и самого инсульта, указанных выше потенциально значимых патологических процессов, что, в конечном итоге, реализуется в микро- и макроструктурном повреждении головного мозга. В соответствии с гипотезой была сформулирована цель исследования, которой явилась разработка комплексной клинической и патогенетической характеристики когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта на основе изучения роли процессов нейровоспаления, нейродегенерации, нейропротекции, макро- и микроструктурных изменений головного мозга и оценка значимости данных факторов для динамики течения заболевания. В соответствии с целью сформулированы задачи исследования.

Особенностью работы, на которой следует акцентировать внимание, является комплексный методологический подход с одновременным подробным изучением нейропсихологических, серологических, ликворологических и нейровизуализационных показателей у достаточно большой группы пациентов, что позволило автору выявить уникальные ассоциации, послужившие основой для формирования научной концепции. Кулешом А.А. проведено комплексное нейропсихологическое исследование, оценка концентрации цитокинов

(ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНОα) и инсулиноподобного фактора роста 1 в сыворотке крови и ликворе, амилоида-бета 1-40 в ликворе, 6-сульфатоксимелатонина в ночной порции мочи. Пациентам выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга с определением морфометрических показателей, характеризующих размер очага инсульта, выраженность лейкоареоза, заместительную гидроцефалию и атрофию гиппокампов, а также фракционной анизотропии – показателя микроструктурной целостности широкого спектра стратегических зон головного мозга. В совокупности обследованы 327 пациентов, из которых 59 больных были приглашены на повторное нейропсихологическое тестирование в восстановительном периоде инсульта. Объем группы исследования является достаточным для реализации поставленных в работе задач. Полученные результаты представлены в работе последовательно, диссертация отличается внутренней логикой. Название темы диссертации соответствует полученным новым научным данным. Исходя из изложенного выше, положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации являются обоснованными.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Результаты диссертации, теоретические положения и выводы являются достоверными ввиду высокой репрезентативности исследованной в работе группы пациентов, адекватного методологического подхода и корректной статистической обработки полученных данных. Полученные новые результаты критически обсуждены относительно данных отечественных и зарубежных исследований. Интерпретация полученных в диссертации данных отличается глубиной и высокой степенью оригинальности. При этом, следует отметить, что в обобщениях и формулировании выводов Кулеш А.А. строго придерживается статистически-обоснованных данных.

Научная новизна диссертации несомненна. Она обусловлена, в первую очередь, разработанной автором научной концепции патогенеза постинсультных когнитивных нарушений, в которой синтезирована роль факторов сердечно-сосудистого здоровья, когнитивного резерва и очага инфаркта, соотношения нейровоспаления и нейропротекторных механизмов, которые определяют структурные изменения головного мозга, служащие основой клинической гетерогенности и дальнейшего развития познавательного дефицита. Кулешом А.А. впервые детально изучены особенности нейропсихологического профиля и разработана клиническая нейропсихологическая классификация когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта, включающая их дизрегуляторный, дисмнестический и смешанный варианты, и проанализировано значение классических факторов риска в развитии познавательного дефицита и его вариантов. Кулешом А.А. впервые охарактеризована взаимосвязь содержания основных про- и противовоспалительных цитокинов и IGF-1 с когнитивным статусом пациентов и вариантами когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта, показана значимость определения цитокиново-нейротрофического профиля как основной иммунологической детерминанты познавательных нарушений. Впервые продемонстрировано значение мелатонина и бета-амилоида 1-40 в развитии когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта. Особой научной новизной обладают полученные автором сведения о значимости макро- и микроструктурных нейровизуализационных изменений головного мозга в отношении формирования когнитивных нарушений и роли в развитии феномена как острого ишемического очага, так и патологии белого вещества головного мозга. Идентифицированы зоны мозга, поражение микроструктуры которых носит стратегический характер в развитии познавательного дефицита, продемонстрировано значение микроструктурных изменений непораженного инфарктом полушария у

обследованных пациентов. Кулешом А.А. впервые описаны особенности пациентов с нормальным когнитивным статусом, дизрегуляторными и смешанными когнитивными нарушениями, связанные с состоянием цереброваскулярного резерва, тяжестью поражения и адекватностью воспалительного ответа на инсульт, а также величиной когнитивного резерва. Автор комплексно охарактеризовал предикторы изменения когнитивного статуса пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта и показал роль нейровоспаления, микроструктурных изменений проводящих трактов головного мозга, показателей сердечно-сосудистой системы и эфизарной активности в дальнейшем течении познавательных расстройств.

Оценка практической значимости

Диссертация имеет высокую практическую значимость, которая состоит в разработке метода объективного определения типа когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта на основании анализа цитокиновых профилей сыворотки; расчете порогового значения содержания бета-амилоида 1-40 в ликворе, являющегося маркером когнитивных нарушений в остром периоде заболевания, создании способа диагностики дисмнестических когнитивных нарушений в остром периоде первого ишемического полушарного инсульта; расчете значений макроструктурных церебральных показателей, ассоциированных с когнитивным снижением в остром периоде инсульта, разработке способа прогнозирования траектории когнитивного статуса в восстановительном периоде ишемического инсульта на основании анализа цитокиновых профилей сыворотки и фракционной анизотропии верхнего продольного пучка на стороне очага инсульта, расчете формулы прогнозирования глобального когнитивного статуса в восстановительном периоде ишемического инсульта на основании оценки толщины комплекса «интима-медиа» и фракционной анизотропии верхнего продольного пучка в остром периоде

заболевания. Полученные 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.

Содержание диссертации, её завершенность, публикации автора

Диссертация является завершенной ввиду решения поставленных задач и аргументированности полученных выводов. Диссертация написана литературным языком, содержит все традиционные разделы, оформлена в соответствии с существующими требованиями. Работа проиллюстрирована значительным количеством рисунков и таблиц, а также клиническим примером, что способствует более полному восприятию достаточно сложного материала. В автореферате отражены все основные положения диссертации. По материалам 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 системы цитирования, а также получены 3 патента на изобретения.

Замечания по диссертации.

1. Автор использует термин «Познавательные нарушения» равнозначно термину «Когнитивные нарушения», что не соответствует содержанию этих терминов. Познавательные нарушения (нарушения гнозиса) являются частью когнитивных нарушений.

2. Термин «цереброваскулярное здоровье», используемый автором, не соответствует его смысловому содержанию, т.к. при этом описывается фактически цереброваскулярная патология (атеросклероз сонных и венечных артерий, суммарный сердечно-сосудистый риск, лейкоареоз).

Эти замечания не носят принципиальный характер и не снижают научно-практическую ценность диссертации.

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

Диссертация 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», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.11 – нервные болезни, является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, имеющей важное научное и практическое значение и решающей актуальную проблему современной неврологии – изучение патогенеза постинсультных когнитивных нарушений. Совокупность разработанных в ходе исследования теоретических положений можно квалифицировать как научное достижение. Работа характеризуется единством и свидетельствует о значительном вкладе автора в науку, а также имеет большое значение для клинической медицины.

Диссертация А.А. Кулеша в полной мере отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, изложенным в пунктах 9-14 Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней», а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры неврологии ФДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский меди-

цинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, протокол № 56 от 12 января 2017 г.

Заведующий кафедрой
неврологии ФДПО
ФГБОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Минздрава России
доктор медицинских наук,
профессор



Федин Анатолий Иванович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, (495) 434-0329, тел.: (495) 434-6129, rsmu@rsmu.ru, www.rsmu.ru.

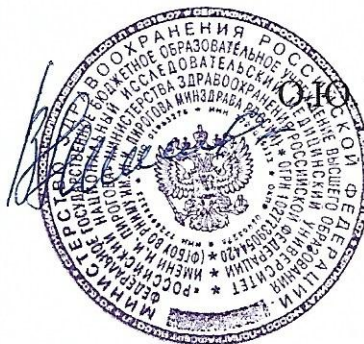
Подпись профессора А.И. Федина заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ВО РНИМУ

им. Н.И. Пирогова Минздрава России,

д.м.н., доцент

16.01.2017г.



С.Ю. Милушкина