

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научно-исследовательской  
и клинической работе

ФГБОУ ВО УГМУ

Минздрава России

д.м.н., проф. Уфимцева М.А.



«16» сентября 2022 г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации

Мехрякова Сергея Александровича

«Роль парадоксальной эмболии, предсердной кардиопатии и  
нестенозирующего каротидного атеросклероза в развитии эмболического  
криптогенного инсульта», представленной на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук по специальностям

3.1.24. Неврология, 3.1.20. Кардиология

#### Актуальность темы работы

Актуальность диссертационной работы Мехрякова Сергея Александровича несомненна. Криптогенный инсульт является ярким примером междисциплинарной проблемы кардионеврологии и диагностируется в ситуации, когда этиология мозговой катастрофы осталась неизвестной, несмотря на проведение достаточного обследования, что имеет место у каждого 3-4 пациента с ишемическим инсультом. Невозможность идентифицировать непосредственную причину ишемического инсульта или потенциальный механизм его развития не позволяет подобрать эффективную вторичную профилактику. Особой актуальностью обладает поиск фибрилляции предсердий, идентификация которой дает возможность назначить оральные антикоагулянты, что на 66% снижает риск повторного инсульта. При этом проведение стандартного суточного холтеровского мониторирования сердечного ритма позволяет обнаружить кардиальную аритмию только у 2,6% пациентов. Оптимизация подходов к верификации кардиального источника эмболического криптогенного инсульта возможна при таргетном применении продленного мониторирования ЭКГ у пациентов с признаками предсердной кардиопатии.

Тогда как скрытая фибрилляция предсердий выступает частой причиной эмболического криптогенного инсульта у пациентов пожилого и старческого возраста, в популяции пациентов молодого и среднего возраста актуальность приобретает открытое овальное окно. Открытое овальное окно является самой распространенной кардиальной аномалией и встречается по данным чреспищеводной эхокардиографии у каждого четвертого индивида во взрослом возрасте и обуславливает 95% всех случаев право-левого шунта.

Интенсивно накапливаются данные, свидетельствующие, что причиной эмболического криптогенного инсульта может быть другая сердечно-сосудистая патология в виде стеноза <50% при наличии атеросклеротической бляшки высокого риска – нестенозирующий каротидный атеросклероз. При этом уязвимость атеросклеротической бляшки определяется в первую очередь ее фенотипом. Оптимальной модальностью для оценки фенотипа бляшки является магнитно-резонансная томография, доступность которой в рутинной клинической практике минимальна.

Таким образом, изучение роли предсердной кардиопатии, парадоксальной эмболии и нестенозирующего каротидного атеросклероза у пациентов в остром периоде эмболического криптогенного инсульта является актуальной задачей современной неврологии и кардиологии, что обосновывает необходимость проведения соответствующих исследований.

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

В обзоре данных литературы, представленном Мехряковым С. А., всесторонне, с использованием новейших данных и обозначением дискуссионных моментов обсуждены проблемы парадоксальной эмболии, предсердной кардиопатии и нестенозирующего каротидного атеросклероза в развитии эмболического криптогенного инсульта. В результате обстоятельного анализа роли данных факторов автором сгенерирована основная гипотеза исследования, согласно которой проведение расширенного диагностического поиска у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом позволяет определить цереброкардиальную интерпозицию открытого овального окна, предсердной кардиопатии и нестенозирующего каротидного атеросклероза. Дальнейшее фенотипирование с идентификацией потенциальных кардиальных и артериальных источников эмболии аргументирует таргетное дообследование с дальнейшим выбором профилактического вектора исходя из вероятностной модели, что в итоге

способствует снижению резидуального риска инсульта и других сердечно-сосудистых событий.

В соответствии с гипотезой сформулирована цель: 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.

Особенностью работы, на которой следует акцентировать внимание, является комплексный методологический подход. Мехряков С. А. обследовал 378 пациентов в остром периоде ишемического инсульта. Автор использовал метрики для стандартизированной оценки статуса пациентов: шкала инсульта национального института здоровья (NIHSS), модифицированная шкала Рэнкин, шкала риска парадоксальной эмболии (RoPE), шкала комплексной оценки сердечно-сосудистого риска (ASCVD).

Специальное ультразвуковое обследование, выполненное диссертантом, состояло из оценки трансторакальных эхокардиографических характеристик анатомии и функции левого предсердия, диагностики право-левого шунта и градации его функциональной значимости при помощи транскраниальной доплерографии с пузырьковой пробой, детальной оценки право-левого шунта/открытого овального окна при помощи чреспищеводной эхокардиографии, фенотипической оценки атеросклеротических бляшек при нестенозирующем каротидном атеросклерозе.

Размер группы исследования является достаточным для реализации поставленных в работе задач. Примененные методы статистического анализа адекватны задачам исследования. 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.

Научная новизна диссертации несомненна. Она обусловлена тем, что автором 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.

Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации являются достоверными и имеют несомненную новизну, оригинальность и значимость как для теории, так и для практики.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

### **Оценка практической значимости**

Диссертация имеет высокую практическую значимость, которая состоит в аргументировании целесообразности проведения структурированного и интенсивного кардиологического диагностического поиска у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом с целью идентификации потенциальных источников эмболии и подбора персонализированной вторичной профилактики; апробировании в ежедневной клинической практике ступенчатого подхода к выявлению парадоксальной эмболии и ее причины у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом, включающего проведение транскраниальной доплерографии с пузырьковой пробой и чреспищеводной эхокардиографии; внедрении в работу Регионального сосудистого центра клинико-диагностических алгоритмов, позволяющих классифицировать открытое овальное окно как эмболический источник низкого, среднего и высокого риска с целью выбора метода вторичной профилактики; обосновании необходимости 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; определении пороговых значений, чувствительности и специфичности 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; обосновании информативности оценки поражения островка при проведении МРТ головного мозга, как радиологического маркера кардиоэмболического подтипа ишемического инсульта; разработке диагностических алгоритмов определения потенциальных источников эмболического криптогенного инсульта, позволяющих существенно модифицировать подходы к вторичной профилактике.

## **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 13 печатных работ, в том числе 8 – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, из них 7 – в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования.

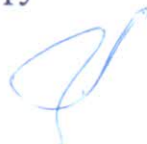
## **Заключение о соответствии диссертации и автореферата требованиям «Положения о присуждении ученых степеней»**

Диссертация Мехрякова Сергея Александровича «Роль парадоксальной эмболии, предсердной кардиопатии и нестенозирующего каротидного атеросклероза в развитии эмболического криптогенного инсульта», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.24. Неврология и 3.1.20. Кардиология, является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, имеющей важное научное и практическое значение и 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 характеризуется единством и свидетельствует о значительном вкладе автора в науку, а также имеет большое значение для клинической медицины.

Диссертация С.А. Мехрякова в полной мере отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, изложенным в пунктах 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (в действующей редакции), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.24. Неврология, 3.1.20. Кардиология.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедр нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, протокол № 9/22 от «16» сентября 2022 г.

Заведующий кафедрой  
кафедрой нервных болезней, нейрохирургии  
и медицинской генетики ФГБОУ ВО УГМУ  
Минздрава России  
д.м.н., профессор



Волкова Лариса Ивановна

Заведующий кафедрой  
факультетской терапии, эндокринологии,  
аллергологии и иммунологии  
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России  
д.м.н., профессор



Смоленская Ольга Георгиевна

«16» сентября 2022 г.

Подпись Волковой Л.И. и Смоленской О.Г. заверяю:

Начальник управления кадровой политики  
и правового обеспечения  
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России



Поляк Наталья Александровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Уральский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028,  
г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, 8 (343) 214-86-52, usma@usma.ru,  
www.usma.ru