

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»



197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
Тел/факс +7 (812) 702-37-30
e-mail: fmrc@almazovcentre.ru
ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 781401001

15.01.2024 № 02-05-535/24

на № _____ от _____

Заместитель генерального директора

по научной работе Федерального
государственного бюджетного
учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр
имени В.А. Алмазова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

А.О. Конради

2024 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Дёмина Дмитрия Алексеевича на тему: «Клиническая и нейровизуализационная характеристика септического эмболического инсульта», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология

Актуальность темы работы

Септический эмболический инсульт на фоне инфекционного эндокардита – тяжелое заболевание, прогноз при котором зависит от сроков установления диагноза и своевременности комплексной терапии, часто включающей кардиохирургическое лечение. При этом заболеваемость эндокардитом повсеместно увеличивается, т.к. повышается частота дегенеративных вальвулопатий (старение населения) и активно выполняются операции по протезированию клапанов, имплантации кардиостимуляторов и пр.

Отличительной чертой эндокардита является то, что он вызывает разные типы церебральных поражений – ишемические, геморрагические и инфекционные, которые могут сочетаться у одного пациента, усложняя и утяжеляя клиническую картину болезни. Определение особенностей эндокардит-ассоциированных осложнений в контексте клинических и радиологических признаков является важным инструментом для практического применения, т.к. может способствовать ранней диагностики этиологии инсульта.

Оценка предикторов церебральной эмболии позволяет определить группу пациентов с максимальным риском осложнений, в отношении которой стоит рассматривать раннее

кардиохирургическое лечение (по показаниям – «профилактика эмболии»). При этом данные о предикторах, влиянии церебральных осложнений на прогноз заболевания в краткосрочном и долгосрочном периоде (в т.ч. послеоперационном) являются недостаточно полными, противоречивыми и требуют дальнейшего накопления знаний. Таким образом, изучение септической церебральной эмболии является актуальной задачей современной неврологии, что указывает на безусловную актуальность и важное научно-практическое значение диссертационной работы Дёмина Дмитрия Алексеевича.

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

В обзоре литературы, представленном Дёминым Д.А., всесторонне, с использованием новейших данных и обозначением дискуссионных моментов обсуждены проблемы септической церебральной эмболии при инфекционном эндокардите. В соответствии с гипотезой была сформулирована цель исследования, которой явилось исследование неврологических осложнений у пациентов с эндокардитом, прошедших комплексное лечение, в аспекте частоты встречаемости, клинических и нейровизуализационных особенностей, предикторов развития и влияния на прогноз. В соответствии с целью сформулированы задачи исследования.

Особенностью работы, на которой следует акцентировать внимание, является комплексный методологический подход. Было проанализировано 222 случая инфекционного эндокардита по данным анамнеза, клинической картины, нейровизуализации (при наличии неврологических осложнений). Кардиовизуализация включала оценку эхокардиографических характеристик эндокардита. Помимо рутинной трансторакальной эхокардиографии во всех случаях были проанализированы данные чреспищеводного исследования, обладающего большей чувствительностью, что, несомненно, является сильной стороной проведенной работы.

Размер группы исследования является достаточным для реализации поставленных в работе задач. Полученные результаты представлены последовательно. 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 репрезентативности представленной в работе выборки пациентов, адекватного методологического подхода и корректной статистической обработки данных.

Полученные новые результаты обсуждены относительно данных отечественных и зарубежных исследований. Интерпретация полученных в диссертации данных отличается глубиной и высокой степенью оригинальности.

Научная новизна диссертации обусловлена тем, что автором впервые в российской популяции пациентов проанализирована семиотика, предикторы и клиническая значимость неврологических осложнений у пациентов с инфекционным эндокардитом, прошедших комплексное (в т.ч. кардиохирургическое) лечение. Так, поражение центральной нервной системы имеет место у четверти пациентов с эндокардитом и в большинстве случаев представлено церебральной эмболией (а у 6% пациентов является инициальным симптомом болезни). Установлены клиничко-демографических особенностей пациентов с неврологическими осложнениями. Выявлено, что помимо очагового дефицита у пациентов с церебральной эмболией в каждом четвертом случае развивается синдром энцефалопатии, не соответствующий тяжести инсульта, что свидетельствует о его мультифакториальности (интоксикация, эмболия, сердечная недостаточность и пр.). Впервые описан высокоспецифичный для ишемического инсульта на фоне инфекционного эндокардита МРТ-паттерн поражения головного мозга в виде сочетания кортикально-субкортикального инфаркта с долевыми церебральными микрокровоизлияниями или субарахноидальным кровоизлиянием. Установлены предикторы неврологических осложнений при эндокардите (размер вегетаций >10 мм, их мобильность и множественный характер, наличие системной эмболии и число лейкоцитов крови $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$). Была разработана логистическая регрессионная модель прогнозирования церебральных осложнений, характеризующаяся высоким качеством (чувствительность 83,3% и специфичность 82,4%). В работе показано, что наличие неврологических осложнений не ухудшает госпитальный прогноз у пациентов с инфекционным эндокардитом, прошедших комплексное (в т.ч. кардиохирургическое) лечение, а также не влияет на долгосрочную выживаемость и риск отдаленного инсульта.

Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации являются достоверными и имеют несомненную новизну, оригинальность и значимость как для теории, так и для практики. Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки) по направлению исследований «Сосудистые заболевания нервной системы» (п. 3).

Оценка практической значимости

Диссертация имеет высокую практическую значимость. Оценка семиотики церебральных осложнений инфекционного эндокардита выделяет важные прикладные

особенности – дебют эндокардита возможен с развития неврологических осложнений, необходимо учитывать наличие общеинфекционных симптомов, а также синдрома энцефалопатии, который не соответствует тяжести фокального дефицита. При анализе данных нейровизуализации необходимо учитывать радиологические признаки септического эмболического инсульта – так, при инфекционном эндокардите часто наблюдается специфический паттерн сочетания кортикально-субкортикального инфаркта с долевыми церебральными микрокровоизлияниями и/или субарахноидальным кровоизлиянием. Выделены простые клинические и инструментально-лабораторные предикторы неврологических осложнений (размер вегетаций >10 мм, мобильность и множественность вегетаций, наличие системной эмболии и число лейкоцитов крови $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$), что позволяет идентифицировать группу пациентов максимального эмболического риска. В отношении данных пациентов стоит рассматривать сокращение сроков кардиохирургического вмешательства, при котором неврологические осложнения не ухудшают результаты лечения по показателю выживаемости (кратко- и долгосрочной) и не сопряжены с экспансией инсульта или геморрагической трансформацией при соблюдении сроков оперативного вмешательства.

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 16 рисунками и 15 таблицами, а также клиническими примерами, что способствует более полному восприятию достаточно сложного материала. В автореферате отражены все основные положения диссертации. По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 4 – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК Минобрнауки России (K1, K2) и 3 – в изданиях международной базы данных Scopus (K1), в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, по научным специальностям и соответствующим им отраслям науки.

Основные положения диссертации прошли апробацию на научно-практических конференциях и конгрессах в 2001, 2022 и 2023 годах. Исследовательская работа заняла 3 место на конкурсе молодых ученых в рамках X Международного образовательного форума «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2023), что также подчеркивает ее ценность. Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (Астрахань),

регионального сосудистого центра ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», неврологического отделения для больных с ОНМК КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И. С. Берзона».

Замечания к работе

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В работе имеются единичные стилистические погрешности и опечатки.

В ходе рецензирования работы возникли некоторые вопросы:

1. В исследовании было 56 пациентов, в характеристике которых в качестве причины, повышающей риск развития инфекционного эндокардита, была указана медицинская помощь. Пожалуйста, уточните, что именно имеется в виду?

2. В исследовании определено, что энцефалопатия встречалась у каждого четвертого пациента с ишемическим инсультом на фоне инфекционного эндокардита, не коррелирующая со степенью тяжести фокального дефицита. По каким критериям оценивалось наличие энцефалопатии у пациентов? И учитывался ли тот факт, что операции проводились в условиях искусственного кровообращения, что могло также повлиять на развитие энцефалопатии?

3. Одной из задач работы является исследование особенности неврологического статуса пациентов с ишемическим инсультом на фоне инфекционного эндокардита. По результатам исследования определено, что наиболее частыми неврологическими симптомами у пациентов с ишемическим инсультом на фоне инфекционного эндокардита являются: гемипарез (41,9%), гемигипестезия (30,2%), афазия (30,2%), энцефалопатия с количественным / качественным нарушением сознания (25,6%) и гемианопсия (9,3%); у 72,1% пациентов наблюдается малый неврологический дефицит. Как эти данные будут отличаться от данных пациентов с кардиоэмболическим подтипом ишемического инсульта без инфекционного эндокардита?

Указанные замечания и сформулированные вопросы не имеют принципиального характера и не снижают общего положительного впечатления от работы.

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

Диссертация Дёмина Дмитрия Алексеевича «Клиническая и нейровизуализационная характеристика септического эмболического инсульта», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология, является

