

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. директора ФГБНУ НЦН

Член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор

С.Н. ИЛЛАРИОШКИН



2020 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения

«Научный центр неврологии»

о научно-практической значимости диссертации

Кондратьевой Екатерины Анатольевны на тему «Структурно-функциональные, нейрогуморальные взаимосвязи и прогноз при различных клиничко-неврологических паттернах течения хронических нарушений сознания», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

14.01.11 – Нервные болезни

Актуальность темы исследования

Представленная диссертационная работа Е.А. Кондратьевой, необходимая для разработки новых методологических подходов к диагностике, лечению, прогнозированию течения и исходов тяжелого повреждения головного мозга, посвящена пациентам с хроническими нарушениями сознания (ХНС).

Нарушение сознания относят к хроническому, если в течение более 4 недель (28 дней) после повреждения головного мозга на фоне восстановления реакции бодрствования (открывания глаз) не отмечают признаков восстановления сознания, или поведенческие реакции неустойчивы и крайне ограничены в своих проявлениях. К основным формам ХНС относят вегетативное состояние (ВС) и состояние минимального сознания (СМС).

Последние десятилетия, благодаря совершенствованию современных методов интенсивной терапии все больше пациентов с тяжёлым повреждением головного мозга переходит из состояния комы в ХНС. По данным мировой

статистики, в США число пациентов в ВС составляет в среднем 46 на 1 млн. жителей, в Великобритании – 14, в Бельгии – 36 соответственно.

Лечение и реабилитация пациентов с ХСН затрагивает не только медицинские, но и социальные, и этические аспекты. Большой интерес вызывает поиск путей прогнозирования возможности восстановления сознания, определения реабилитационного потенциала у этой категории больных. Фундаментальных работ, обобщающих большой клинический материал с неврологической, функциональной, нейрогуморальной позиций, недостаточно. До настоящего времени нет общепринятых стандартов, как для диагностики, так и лечения, и прогнозирования исходов у данной категории больных. Продолжается дискуссия о необходимости включения современных нейрофизиологических и нейровизуализационных методик в алгоритм диагностики ХНС. Неизбежным практическим следствием вышесказанного является отсутствие обоснованного общепринятого подхода к лечению пациентов с ХНС, до настоящего времени доминирует симптоматическая терапия. В этой связи поставленная цель и задачи исследования являются актуальными, своевременными, с большим научным и практическим значением.

Связь темы диссертации с планом научных исследований

Диссертационная работа Е.А. Кондратьевой выполнена в рамках инициативного научного исследования в отделении анестезиологии и реанимации РНХИ им. А.Л. Поленова – филиале НМИЦ им. В.А. Алмазова.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Полученные автором результаты, сформулированные в диссертации выводы и практические рекомендации, несомненно, характеризуются новизной и представляют значительный интерес. В диссертационной работе Е.А. Кондратьевой проанализированы литературные и собственные данные, касающиеся клинического течения хронических нарушений сознания различной этиологии и структурно-функциональных нарушений головного мозга у данной категории пациентов. Уделено внимание прогностической значимости для восстановления сознания различных

методик: МРТ и ПЭТ головного мозга, особенностям изменений биоэлектрической активности головного мозга. Проанализирован и сопоставлен с течением и исходом ХНС соматический и нейрогуморальный статус пациентов, исследован гормональный профиль, состояние клеточного и гуморального иммунитета. Определены принципы дифференцированного подхода к выбору лечебных методик у пациентов в вегетативном состоянии в зависимости от паттерна клинического течения.

Впервые выделены паттерны течения вегетативного состояния с устойчивыми клиническими признаками. Показано прогностическое значение коэффициента фракционной анизотропии в колоне и валике мозолистого тела у пациентов с ХНС, представлены различия прогностического значения МР-спектроскопии в зависимости от этиологии вегетативного состояния. Впервые изучена чувствительность и специфичность оригинальной пассивной парадигмы фМРТ у пациентов в вегетативном состоянии в зависимости от этиологии и клинического паттерна.

Впервые показана прогностическая значимость методики 18F-ФДГ ПЭТ у пациентов с хроническими нарушениями сознания и сопоставлены данные об изменении метаболизма 18 F-ФДГ в различных областях мозга с доминирующей неврологической симптоматикой.

Впервые на большой выборке пациентов с вегетативным состоянием установлено, что гормональный статус и уровень натрийуретического пептида не имеют взаимосвязи с исходом вегетативного состояния. Доказана сохранность секреции мелатонина в соответствии с циркадными ритмами у пациентов с хроническими нарушениями сознания. Впервые изучены параметры клеточного и гуморального иммунитета у этой категории пациентов.

Показано, что применение суперселективной внутриартериальной инфузии наиболее эффективно при первом паттерне течения вегетативного состояния. Для повышения эффективности лечебных мероприятий необходимо минимизировать проявления симпатической гиперактивности болевого синдрома, спастичности и гиперкинезов. Автором предложен оригинальный алгоритм дифференцированного выбора лечебных методик в зависимости от выраженности гиперкинетического синдрома и симпатической гиперактивности.

Автором разработан и апробирован оригинальный метод неврологического осмотра пациентов с ХНС с применением трех парадигм, позволяющий соотнести

неврологическую симптоматику с уровнем организации функций ЦНС при тяжелом повреждении головного мозга. Показано, что прогностическая значимость методик нейровизуализаций зависит от этиологии вегетативного состояния и его паттерна течения.

При регистрации ЭЭГ существует линейная зависимость наличия неполной реакции десинхронизации на ритмическую фотостимуляцию от исхода вегетативного состояния и балла по шкале CRS-R. Впервые показано, что прогностическая значимость перестройки паттерна ЭЭГ на введение бензодиазепинов выше при использовании пробы у пациентов в первые три месяца вегетативного состояния. А наибольшая чувствительность и специфичность этой пробы наблюдается у пациентов гипоксической этиологии. Автором предложены новые методики прогнозирования исхода вегетативного состояния нетравматической этиологии на основе применения и регистрации ЭЭГ и введение золпидема.

В результате исследования автором получены патенты на изобретения: прогностическая значимость перестроек исходной ЭЭГ на введение 10 мг золпидема у пациентов с ХНС нетравматической этиологии, оригинальная методика лечения гиперкинезов у пациентов в вегетативном состоянии с применением клофелина и севофлюрана.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием информативных методов исследования. Высокая степень достоверности результатов работы обеспечивается современными методами статистической обработки, всесторонним охватом отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, достаточным объемом выборки. Выводы и практические рекомендации аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам.

Значимость результатов исследования для науки и клинической практики

Теоретическая и практическая значимость исследования «Структурно-

функциональные, нейрогуморальные взаимосвязи и прогноз при различных клинико-неврологических паттернах течения хронических нарушений сознания» заключается в том, что автором на достаточном материале были разработаны новые методологические подходы к диагностике, лечению, прогнозированию течения и исходов хронических нарушений сознания. Описаны основные паттерны вегетативного состояния. Изучены структурно-функциональные нарушения головного мозга у пациентов в ВС с помощью нейрофизиологического и нейровизуализационных методик. В диссертации даны практически рекомендации по внедрению результатов исследования в практику.

Личный вклад автора

Автор лично участвовала в определении темы диссертационного исследования, его планировании, разработке цели и задач, собирала и анализировала отечественную и зарубежную литературу по данной тематике. Автор лично провела клиническое обследование всех пациентов. Статистическая обработка данных, формирование выводов и практических рекомендаций также выполнены автором самостоятельно.

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов и выводов

Результаты исследования, выводы и практические рекомендации диссертации могут быть использованы в практической деятельности нейрореанимационных отделений, палат интенсивной терапии для неврологических пациентов.

Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу РНХИ им. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, СПб ГБУЗ «Городская больница №40 Курортного района», СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», ГБУЗ «Ленинградская областная больница», ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», ГБУ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» (Москва), ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России.

Общая характеристика диссертации

Диссертация состоит из введения, 8 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, состоящего из 341 публикации (69 отечественных и 272 зарубежных источников). Диссертация изложена на 379

страницах, включает 81 таблицу и 98 рисунков. Диссертация написана грамотным научным языком и оформлена в соответствии с существующими требованиями.

В обзоре литературы подробно анализируется обсуждается терминология хронических нарушений сознания, применение шкал, нейровизуализационных и нейрофизиологических методик, исследования гормонального статуса у пациентов с хроническими нарушениями сознания. Должное внимание уделено фармакологической терапии, направленной на восстановление сознания. В главе «Материалы и методы исследования» представлены характеристики включенных в исследование пациентов, подробно описан дизайн исследования, клинико-лабораторно-инструментальные методы исследования и методы статистической обработки данных. Изложены принципы проводимой терапии. В главе «Результаты» последовательно отражены полученные автором конкретные результаты работы, подкрепленные математическим статистическим анализом; представленные таблицы и рисунки демонстративны и убедительны. В разделе «Заключение» представлено обсуждение полученных в ходе исследования результатов и их сопоставление с литературными данными. Выводы аргументированы, соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Практические рекомендации логически вытекают из материалов работы.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, отражает ее основные положения, результаты и выводы.

По теме диссертации опубликовано 43 печатных работы, из них 22 публикации в изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК, 4 методических пособия, 6 монографий. Получено 8 патентов на изобретения.

Замечания

Принципиальных замечаний к содержанию работы и её оформлению нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Кондратьевой Екатерины Анатольевны на тему «Структурно-функциональные, нейрогуморальные взаимосвязи и прогноз при различных клинико-неврологических паттернах течения хронических нарушений сознания», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Ивановой Наталии Евгеньевны, представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 –

Нервные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной проблемы – разработки новых методологических подходов к диагностике и лечению, прогнозированию течения и исходов у пациентов с хроническими нарушениями сознания, что имеет большое значение для неврологии.

Работа Кондратьевой Екатерины Анатольевны по своей актуальности, новизне, научно-практической значимости соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук согласно п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., №1024 от 28.08.2017 г., №1168 от 01.10.2018), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

Настоящий отзыв обсужден и принят на заседании научных сотрудников отделения анестезиологии и реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии», протокол №3 от «26» октября 2020 года.

Заведующая отделением анестезиологии и реанимации
с палатами реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ НЦН,
ведущий научный сотрудник,
доктор медицинских наук

 Ю.В. Рябинкина

Даю согласие на сбор и обработку личных данных

 Ю.В. Рябинкина

Подпись заведующей отделением анестезиологии и реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ НЦН, в.к.с., д.м.н. заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ НЦН,
кандидат медицинских наук



 А.Н. Евдокименко

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д.80; тел. 8(495) 490-22-02; E-mail: center@neurology.ru