

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора кафедры нейрохирургии и неврологии ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет" Тибекиной Людмилы Михайловны на диссертационную работу *Портик Ольги Александровны* «Клинико-неврологическая и нейровизуализационная диагностика постгипоксической энцефалопатии у пациентов после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения и возможности нейропротекции», представленную к защите в диссертационный совет Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11. — нервные болезни.

Актуальность темы диссертационной работы

Несмотря на значительные успехи в кардиохирургии, риск церебральных осложнений при операциях на открытом сердце остается высоким. Частота нервно-психических нарушений при таких операциях варьирует от 30 до 80% (Бокерия О.Л. с соавт., 2020, Kotekar N. et al., 2018). К наиболее частым осложнениям после кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения относится когнитивная дисфункция, достигающая 50–80%; меньшая доля осложнений приходится на делирий (3,5 - 47%) и инсульт (2 -7%) (Frank M. et al., 2016; McPherson J.A. et al., 2016; Цыган Н.В. с соавт., 2017; Тибекина Л.М. с соавт., 2017). На фоне роста числа операций на открытом сердце проблема профилактики неврологических осложнений остается одной из актуальных проблем, являясь не только медико-социальной, но и экономической проблемой, связанной с более высоким уровнем затрат на лечение и реабилитацию больных. Отсутствие убедительных ранних диагностических маркеров постоперационных церебральных осложнений и чётких нейропротекторных стратегий,

направленных на профилактику поражения головного мозга, до сих пор вызывают трудности ведения пациентов после кардиохирургического вмешательства.

Диссертационная работа Портик Ольги Александровны посвящена изучению церебральных осложнений кардиохирургических вмешательств, в частности, постгипоксической энцефалопатии и разработке стратегий, минимизирующих эти осложнения.

Целью её исследования явилось усовершенствование диагностики и повышение уровня профилактики постгипоксической энцефалопатии у пациентов после операций аортокоронарного шунтирования (АКШ) в условиях искусственного кровообращения. В связи с этим актуальность диссертационного исследования Портик О.А. не вызывает сомнений.

**Степень обоснованности научных положений, выводов, результатов,
сформулированных в диссертации**

В диссертационной работе проанализированы данные 108 пациентов, разделенных на 3 группы, сопоставимых по возрасту и гендерному составу, перенесших АКШ в условиях работающего сердца (группа «Работающее сердце», 28 пациентов), в условиях искусственного кровообращения (группа «Искусственное кровообращение», 51 пациент) и группа с использованием медикаментозной нейропротекторной коррекции («Нейропротекция», 29 пациентов). Применение диагностического комплекса, состоящего из традиционного нейропсихологического тестирования, неврологического и нейровизуализационного обследования, включая структурные и функциональные методики (в частности, функциональную МРТ) до и после оперативного вмешательства, позволили получить объективные признаки, подтверждающие наличие церебральных осложнений у пациентов после

аортокоронарного шунтирования и оценить динамику нейропротекторной терапии. Решение поставленных задач основано на детальном клиническом, нейропсихологическом обследовании больных и анализа данных инструментальных методов исследования.

Научно - методический уровень исследования позволил автору обеспечить высокую степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научные положения, отраженные в диссертационной работе, подтверждены результатами собственных наблюдений, соотносящимися с данными анализа научной литературы и соответствуют специальности 14.01.11 – «Нервные болезни».

Достоверность и новизна исследования научных положений, выводов, результатов, сформулированных в диссертации

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным количеством обследуемых больных и объемом проводимых исследований, наличием критериев отбора пациентов, современной методологической базой с использованием высокотехнологичного оборудования, адекватной статистической обработкой полученных результатов, а также сопоставлением их с данными источников литературы последних лет по рассматриваемой тематике. Использованы программы Microsoft Excel, 2007 и пакет программ прикладного статистического анализа методов параметрической и непараметрической статистики. Статистическую обработку и оценку результатов нейровизуализационных исследований (данных фМРТ покоя) осуществляли с помощью программного пакета CONN v.18 (Functional connectivity toolbox). Достоверность результатов работы подтверждена также публикацией основных положений в рецензируемых научных изданиях,

обсуждением на всероссийских и международных научных конгрессах и конференциях.

Новизна научных положений заключается в определении морфологических структурных и функциональных маркеров поражения головного мозга у пациентов после АКШ в условиях искусственного кровообращения; разработке и апробации диагностического алгоритма выявления постгипоксической энцефалопатии, включающего клиничко-неврологическое, нейропсихологическое и нейровизуализационное обследование пациентов. Автором дополнены представления о периоперационных факторах риска развития постгипоксической энцефалопатии, а также доказана безопасность и эффективность фармакологической нейропротекции с использованием антиоксидантного нейротрофического пептидного препарата метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролина при операциях аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Выявлены ранние нейровизуализационные маркеры, позволяющие объективно определить степень повреждения головного мозга у обследуемых пациентов в послеоперационном периоде АКШ, оценить компенсаторные возможности центральной нервной системы и научно обосновать прогностическую значимость количественных и качественных изменений функциональных связей головного мозга.

Сформирован алгоритм, состоящий из нейропсихологического тестирования с использованием тестов MMSE, MoCA, запоминания 5 слов, рисования часов, пробы Шульте, клиничко-неврологического и нейровизуализационного обследования, включающего как морфологические, так и функциональные методики, необходимые для своевременной диагностики постгипоксической

энцефалопатии и возможности прогноза. Разработанный и апробированный комплекс позволяет наиболее полно оценить морфо-функциональное состояние головного мозга, неврологический и нейропсихологический статус пациентов до и на ранних этапах после АКШ, что важно для своевременной реализации лечебных и профилактических мероприятий. Антиоксидантный пептид метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин, (препарат «Семакс») снижающий частоту и тяжесть постгипоксической энцефалопатии, может быть рекомендован в клиническую практику.

Практическая значимость подтверждается внедрением результатов исследования в работу неврологического отделения №2 и отделения магнитно-резонансной томографии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, а также использованием материалов диссертационной работы в образовательном процессе для обучающихся на кафедре неврологии и психиатрии, кафедре лучевой диагностики и медицинской визуализации Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург.

Структура и содержание работы

Диссертация написана по традиционному плану на 126 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, перечня сокращений, приложений и списка литературы. Указатель литературы включает 180 источников (84 – отечественных авторов и 96 – зарубежных авторов).

Диссертационное исследование выполнено на хорошем методическом уровне, логично построено и имеет внутреннее единство. Информативность

изложения материала достигается за счет его визуализации 8 рисунками и 9 таблицами.

Введение отражает актуальность проводимого исследования, степень разработанности темы и обосновывает цели и задачи работы.

Первая глава содержит подробный анализ данных, представленных в современных научных источниках по теме диссертации, отражает дискуссионные и мало изученные вопросы. В обзоре даны современные представления об этиологии и патогенезе постгипоксической энцефалопатии у пациентов после кардиохирургических операций, подробно проанализированы *дооперационные* факторы риска церебральных осложнений (возраст, пол, уровень образования и когнитивные функции, морфофункциональные изменения сердца, атеросклеротическое поражение аорты, депрессивные расстройства); *факторы, связанные с операцией* (анестезиологическое пособие, технические факторы - микро-эмболия, гипоперфузия, неппульсирующий характер мозгового кровотока и нарушение его ауторегуляции, реперфузия, артериовенозный дисбаланс, повреждение гематоэнцефалического барьера, системный воспалительный ответ операции, длительность искусственного кровообращения, температурный режим операции, гипергликемия); *послеоперационные факторы* (послеоперационная боль и нарушения сна, фибрилляция предсердий в послеоперационном периоде).

Автором дана сравнительная характеристика и информативность нейропсихологического тестирования и электрофизиологических методов исследования когнитивных функций. Подробно рассмотрена возможность нейровизуализационной диагностики послеоперационных осложнений и обоснована целесообразность применения разных режимов МРТ и функциональной МРТ (фМРТ), а также медикаментозных и

немедикаментозных методов защиты головного мозга при кардиохирургических операциях.

Материалы и методы исследования изложены очень подробно, содержат ссылки на классические и современные источники отечественных и зарубежных исследователей. В работе применен комплексный подход, включающий углубленный неврологический осмотр, традиционные нейропсихологические шкалы и тесты в сочетании с современными уникальными нейровизуализационными технологиями (фМРТ). Функциональная МРТ применена в режиме покоя, хотя было бы очень интересно оценить функции мозга у данных пациентов при двигательных, речевых или когнитивных нагрузках.

Подробно охарактеризованы группы обследуемых пациентов, указаны принципы статистической обработки полученных данных.

Применяемые автором клинические и инструментальные методы исследования адекватны поставленным задачам.

В третьей главе приведены результаты собственных исследований. Тщательно проанализированы показатели клинико-неврологического, нейропсихологического статуса больных, их нейровизуализационного обследования в до- и послеоперационном периоде. Уточнены факторы, способствующие возникновению церебральных осложнений. Проведенное нейровизуализационное исследование функционального состояния структур головного мозга позволило выявить функциональные маркеры поражения головного мозга у пациентов после операций аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения.

При анализе факторов, потенциально способных повышать риск возникновения постгипоксической энцефалопатии, выявлена значимая роль возраста, женского пола, курения, ожирения, исходного состояния

когнитивных функций, а также технических параметров операции, таких как длительность пережатия аорты и работы аппарата искусственного кровообращения (АИК).

Показано, что структурные режимы МРТ могут эффективно выявлять очаги острой ишемии у пациентов с инсультом, в том числе «немые» очаги. По сути это острые нарушения мозгового кровообращения, и при оценке клинического типа послеоперационной мозговой дисфункции их можно было отнести к типу инсультов. Очаги размерами от 4 мм до 15 мм позволяют говорить о лакунарном подтипе инсульта, однако, с нетипичной локализацией. Вопрос о «немых» очагах острой ишемии в вертебральнобазиллярном бассейне (мозжечок) у обследуемых пациентов, на мой взгляд, заслуживает внимания с точки зрения определения клинического типа послеоперационной мозговой дисфункции.

ФМРТ позволила обнаружить ранние функциональные маркеры повреждения головного мозга у пациентов, перенесших АКШ в условиях искусственного кровообращения в виде признаков дестабилизации функциональных связей между зонами, ответственными за корректное обеспечение когнитивной деятельности, а также определила признаки компенсаторных реакций головного мозга. В представленных в работе иллюстративных материалах привлекает внимание факт доминирования правого полушария в обеспечении функциональных связей медиальной префронтальной коры со структурами сети пассивного режима работы головного мозга как их ослабления, так и активации. Это может представлять определенный интерес в рамках проблемы межполушарной функциональной асимметрии мозга и послужить основой для дальнейших исследований в этом направлении.

Выявлены положительные результаты интраназального применения пептидного препарата метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-

глицил- пролина, (Семакс), который способствовал снижению церебральных осложнений, в частности постоперационной когнитивной дисфункции с 37% до 10% ($p=0,04$), меньшей дестабилизации функциональных связей в сети пассивного режима работы головного мозга по количественным и качественным показателям, а также активации компенсаторных механизмов головного мозга.

У пациентов отмечался более низкий уровень и меньшая тяжесть церебральных нарушений, менее выраженная степень морфологических и функциональных изменений при МРТ и фМРТ головного мозга, а также большая степень выраженности функционального резерва и компенсации когнитивных функций. Полученные данные указывают на целесообразность проведения профилактических и лечебных мероприятий с использованием медикаментозной нейропротекции препаратом «Семакс».

Описательная часть главы сопровождается качественно подобранным наглядным иллюстративным материалом.

В главе «Обсуждение результатов» проведено обобщение полученных данных и углубленный анализ фактического материала, выполнена комплексная оценка проведенной работы с учетом современных позиций неврологической науки и в сопоставлении с результатами исследования других авторов. Намечены пути дальнейшего научного поиска.

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, логически вытекают из её содержания, обоснованы и свидетельствуют о достижении поставленной цели и решении задач исследования.

Результаты диссертационного исследования полно отражены в научных изданиях. По теме диссертации опубликованы 11 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК

Российской Федерации и 2 статьи в журналах, индексируемых в базе Scopus. Материалы диссертации апробированы на Всероссийских и международных конференциях и конгрессах.

Автореферат изложен четко, выполнен в соответствии с действующим ГОСТом и его содержание полностью соответствует основным положениям диссертационного исследования.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний к содержанию диссертационной работы нет. Отмечаются единичные стилистические ошибки.

В первом выводе, сделанном по существу работы, речь идет о церебральных нарушениях в рамках клинических типов послеоперационной мозговой дисфункции, что предполагает в первой задаче исследования говорить о систематизации не симптомов, а симптомокомплексов, или синдромов.

Указанные замечания не снижают ценность работы.

В процессе ознакомления с диссертационной работой возникли следующие вопросы:

1. Известно, что атеросклероз церебральных артерий является существенным фактором риска периоперационных осложнений при аортокоронарном шунтировании. Частота их поражения у больных с ИБС варьирует от 10 до 40%. В Ваших исследованиях среди больных присутствовали пациенты с атеросклеротическим поражением БЦС, однако среди значимых факторов риска церебральных осложнений этого показателя нет. Каков уровень стеноза ВСА или ПА диагностировался у Ваших пациентов и было ли сочетание атеросклеротического поражения БЦА обоих бассейнов?

2. Чем можно объяснить гендерные различия при оценке факторов риска постоперационной энцефалопатии у больных с аортокоронарным шунтированием?

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

Заключение

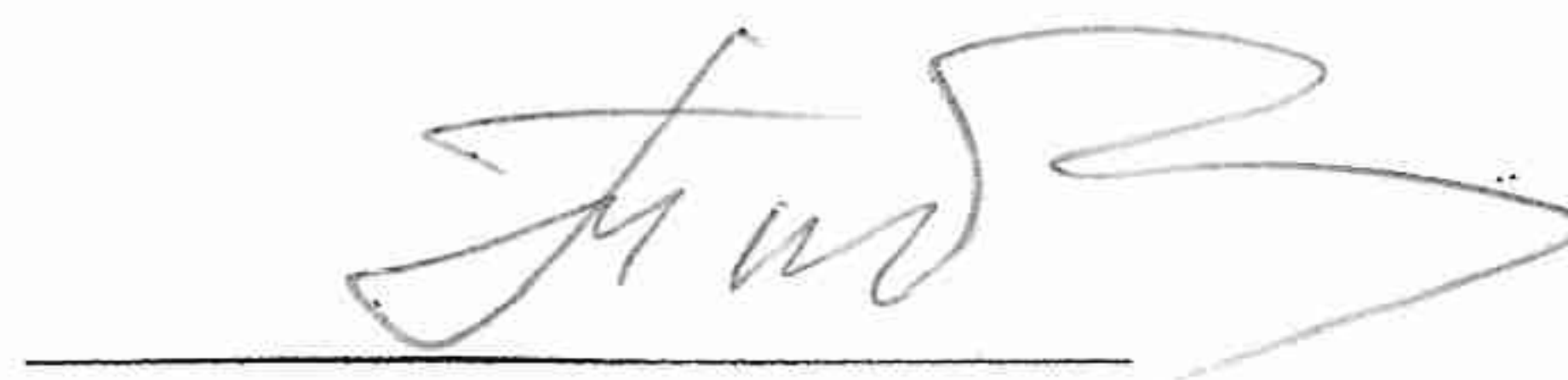
Диссертационная работа Портник Ольги Александровны «Клинико-неврологическая и нейровизуализационная диагностика постгипоксической энцефалопатии у пациентов после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения и возможности нейропротекции», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11. - нервные болезни, по актуальности, научной новизне и объему выполненных исследований является завершённой научно-квалификационной работой. В ней научно обоснованы закономерности формирования дестабилизационных и компенсаторных механизмов головного мозга в постоперационном периоде АКШ в условиях искусственного кровообращения, позволившие определить ранние функциональные и морфологические маркеры поражения головного мозга, имеющие прогностическое значение. Предложенный алгоритм комплексного обследования пациентов с АКШ в условиях искусственного кровообращения, а также способы коррекции церебральных нарушений с учетом дополненных факторов риска периоперационных осложнений, позволяет повысить эффективность профилактических мероприятий в периоперационном периоде у данной

категории больных, что имеет важное значение для клинической медицины.

По своему содержанию представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции Постановления Правительства РФ от 01.10.2018г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11. — нервные болезни.

Официальный оппонент,

доктор медицинских наук, профессор
ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский
государственный университет"
Кафедра нейрохирургии и неврологии



Л.М. Тибекина

199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9
Тел. +7 (812) 36–36–636, e-mail: spbu@spbu.ru
Сайт <https://spbu.ru/>

Подпись официального оппонента, д.м.н. профессора Л.М. Тибекиной
удостоверяю

«15» октября 2020г.



ЗАМ. НАЧАЛЬНИКА
УПРАВЛЕНИЯ КАДРОВ
Е. П. КРАСНОВА