

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Ключевой Елены Георгиевны на диссертационную работу Терновых Ивана Константиновича на тему: «Клинико-диагностические особенности расстройств спектра гиперсомноленции у пациентов в остром периоде ишемического инсульта», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24 — Неврология.

Актуальность темы диссертационной работы

Актуальность острых сосудистых заболеваний головного мозга, высокая социальная значимость обусловлена их широкой распространённостью (по данным Всемирной Организации Здравоохранения до 16 млн в год), а также высокой степенью инвалидизации населения при цереброваскулярной патологии. Поражения головного мозга при сосудистых заболеваниях приводят к развитию сложно обратимых функциональных изменений высшей нервной деятельности, очаговым неврологическим нарушениям, утрате трудоспособности. Наряду с хорошо изученными факторами риска инсульта: артериальная гипертензия, дислипидемия, атеросклероз, сахарный диабет, метаболический синдром, курение, немаловажное значение имеют нарушения сна. Расстройства сна являются одним из этиологических, факторов риска инсульта, увеличивающий вероятность возникновения ишемического инсульта (на 54%), повышающий риск повторного инсульта, способствующий неблагоприятному фону течения заболевания, что тормозит процесс восстановления. Нарушения сна при ОНМК могут быть представлены различными формами: инсомния, нарушения дыхания во сне, гиперсомнии центрального происхождения, нарушения циркадного ритма сна и бодрствования, парасомнии, нарушения движений во сне, нарушение сна неуточненное, поэтому пациентам, перенесшим инсульт, рекомендуется контролировать сон. Нарушение сна при церебральном инсульте, по данным полисомнографического исследования составляет коло 100% случаев и

проявляется в виде инсомнии, нарушения цикла «сон - бодрствование» и синдрома «апноэ во сне», что требует их своевременной коррекции. В связи с этим, изучение особенностей нарушения сна у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения не только представляет научный интерес, но имеет большое практическое значение в отношении прогноза, тактики лечения и реабилитационных мероприятий (Herman D.M, Bassetti Cl., 2018). В то же время нормальный сон оказывает положительное влияние на нейропластичность, и, как следствие – на восстановление утраченных функций в остром периоде ишемического инсульта, что подтверждает необходимость изучения вопросов нарушений сна в остром периоде инсульта и возможность их коррекции. Исследований, посвященных изучению обоюдонаправленной связи избыточной дневной сонливости и ишемического инсульта, в настоящее время недостаточно, что связано с недавним пересмотром определений и критериев диагностики расстройств спектра гиперсомноленции, а также отсутствием в ряде существующих работ единого диагностического стандарта, что и обуславливает высокую актуальность настоящего исследования.

С учетом обозначенных проблем, особый интерес для клиницистов представляет поиск данных о представленности и нозологических формах постинсультных расстройств спектра гиперсомноленции, в том числе, при различных патогенетических подтипах ишемического инсульта, их возможной связи с вовлечёнными сосудистыми бассейнами, а также степенью тяжести инсульта. Очевидные сложности (как правило, организационного характера) в реализации клинической и инструментальной диагностики расстройств спектра гиперсомноленции у пациентов в остром периоде ишемического инсульта диктуют необходимость поиска лабораторных биомаркёров, новых направлений изучения нейровизуализационных паттернов этой группы расстройств сна.

Таким образом, диссертационное исследование Терновых Ивана Константиновича, посвящённое проблеме улучшения дифференциальной

диагностики постинсультных расстройств спектра гиперсомноленции с учётом лабораторных биомаркёров, результатов инструментальных исследований, представляет важный научный и практический интерес, является современным, а его актуальность не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Автором изучены и получены результаты дополняющие представления о частоте встречаемости расстройств спектра гиперсомноленции, в частности, постинсультной гиперсомнии, выделением клинических особенностей у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Иваном Константиновичем Терновых подтверждено, что в первую неделю острого периода ишемического инсульта гиперсомноленция является наиболее выраженной у пациентов с неуточнённым патогенетическим подтипом ишемического инсульта и преобладающим поражением правого полушария. Впервые в проведенном исследовании установлены клинические характеристики расстройств спектра гиперсомноленции у пациентов в остром периоде ишемического инсульта, показана их связь с эмоциональными нарушениями при этой нозологии. Диссертантом в изучении ассоциации верифицированной гиперсомнии в остром периоде ишемического инсульта с изменениями уровня нейротрансмиттеров активирующих и тормозного (глутамат, ацетилхолин, Гамма-аминомасляная кислота) в крови, было выявлено повышения уровня Гамма-аминомасляной кислоты.

Новым и перспективным направлением в диссертационном исследовании является изучение и анализ полученных результатов функциональной МРТ головного мозга при гиперсомнии в остром периоде ишемического инсульта с обнаружением ослабления функциональных связей медиальной префронтальной коры и передними отделами поясной и правой парацингулярной извилиной. В динамическом наблюдении отмечено восстановление коннективности между структурами, участвующими в поддержании уровня бодрствования.

Автором впервые был разработан алгоритм дифференциальной диагностики постинсультных расстройств спектра гиперсомноленции, что позволяет подтвердить диагноз гиперсомноленции и определить дальнейшую тактику лечения пациентов.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Представленные результаты диссертационного исследования на базе сравнительного анализа клинических, лабораторных и нейровизуализационных исследований, значимо расширяют знания о патофизиологических механизмах развития расстройств спектра гиперсомноленции у пациентов с острым ишемическим инсультом. Практическая значимость проведенного исследования обозначается созданием базы данных «Комплексная диагностика расстройств спектра гиперсомноленции у пациентов с острым ишемическим инсультом», что расширяет дальнейшее изучение проблемы направленной на дальнейшее исследования в этой области.

Разработанный диссертантом алгоритм позволяет пошагово, с использованием расширенного сомнологического обследования: оценка результатов сомнологического анамнеза, рекомендуемых специальных шкал, проведения полисомнографии, множественного теста латентности сна, анализа суммарной интерпретации полученных данных дифференцировать варианты постинсультных расстройств спектра гиперсомноленции.

Использование современного метода нейровизуализации – функциональной МРТ головного мозга у пациентов с гиперсомнией, убедительно подтверждает наличие и степень повреждения структур восходящей ретикулярной активирующей системы, сопровождающих нарушения бодрствования в остром периоде ишемического инсульта.

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

Диссертационное исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне. В процессе выполнения работы диссертантом был проведен анализ большого числа современных литературных источников, со ссылкой на широкий спектр литературных источников, всесторонне изучены и представлена трактовка данных обзоров, оригинальных исследований и отдельных клинических случаев – что позволило выделить важные направления настоящего исследования и определить вопросы, требующие решения. Обоснованность научных положений работы обеспечена четко и корректно сформулированными целью и задачами, программой дизайна исследования, адекватными методами математической обработки результатов, их детальной интерпретацией и обсуждением. В представленном диссертационном исследовании автором собран и проанализирован значительный объём клинического материала в соответствии с критериями включения и невключения. Выполненная работа в научном исследовании отражает системность подхода, глубину анализа полученных результатов, их согласованность с общеизвестными научными данными. Автор лично принимал на всех этапах проведения научно-исследовательской работы непосредственное участие. Все положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертации, убедительны, научно обоснованы, опираются на полученные результаты и полностью соответствуют поставленным задачам.

Достоверность, научная новизна, практическая значимость результатов, выводов и рекомендаций исследования

Степень достоверности полученных результатов с учётом сложной категории выборки (80 пациентов), чётких критериев невключения и объёма выполненных исследований достаточно высокая. Достоверность и обоснованность результатов обеспечена использованием современных и адекватных статистических методов обработки информации, применением широкого комплекса методик (клинико-неврологическое,

нейропсихологическое, лабораторное и инструментальное исследования), соответствующих цели и задачам исследования. Данное диссертационное исследование конкретно, задачи реализованы, результат их решения отражен в положениях, выносимых на защиту.

На основании полученных данных автор сформулировал выводы и практические рекомендации, которые полностью отражают поставленные задачи, логически вытекают из материалов диссертационной работы и подтверждены данными статистического анализа.

Практические рекомендации содержат перечень конкретных обследований, которые должны выполняться пациентам в остром периоде ишемического инсульта в рамках полноценного сомнологического обследования для проведения точной дифференциальной диагностики постинсультной гиперсомнии с другими вторичными причинами этого состояния.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций диссертационного исследования также подтверждаются 7 актами внедрения в работу городских неврологических отделений, НИЛ неврологии и нейрореабилитации РНХИ им. А.Л. Поленова, учебный процесс кафедры неврологии с клиникой института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; и государственной регистрацией базы данных. Результаты диссертационной работы подтверждены и обсуждались выступлениями и на Всероссийских и международных научных конгрессах; представлены в печати: по теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК РФ.

Результаты диссертационного исследования Терновых И.К. могут быть использованы в практической работе врачей неврологов, сомнологов и нейропсихологов, занимающихся лечением и реабилитацией пациентов, перенесших ишемический инсульт. С учетом полученных данных, результаты работы могут быть использованы в качестве отправной точки для патофизиологических исследований, направленных на подробное изучение

процесса влияния постинсультной гиперсомнии на течение ишемического инсульта, что крайне важно для улучшения понимания механизмов инсульта, а также выбора адекватной медикаментозной терапии.

Структура и содержание работы

Диссертация написана последовательно, методически выверена, представлена на 191 листе машинописного текста, содержит 40 таблиц и иллюстрирована 43 рисунками, состоит из Введения, обзора литературы, главы материалов и методов, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения выводов, практических рекомендаций, списка литературы, состоящего из 265 источников, включая 41 отечественный и 224 зарубежных и приложений.

Для достижения цели были поставлены 4 задачи, решение которых отражено в 4 выводах и 3 практических рекомендациях. В проведенном исследовании использованы информационные методы и методики, современная статистическая обработка полученных данных, проведён глубокий анализ полученных результатов. Работа иллюстрирована клиническими случаями с подтверждением использования диагностического алгоритма. Диссертантом проведен достаточный объём клинических, лабораторных и инструментальных исследований, что позволяет считать работу полностью завершённой.

Диссертация написана хорошим литературным языком и отражает достаточное владение материалом исследования автором работы.

Замечания и вопросы

В работе встречаются отдельные грамматические и пунктуационные ошибки, не снижающие ценности исследования.

В процессе ознакомления с диссертационной работой возникли следующие вопросы:

1. Почему пациенты с очагами ишемического инсульта в правом полушарии головного мозга испытывали достоверно большую гиперсомноленцию, чем пациенты с левополушарными очагами?
2. Вашей работе Вы ссылаетесь на экспериментальные данные на крысах: «при активации ГАМК-ергических нейронов покрышечной области возникал седативный эффект, вплоть до длительного глубокого сна». Как Вы считаете, насколько эти данные можно экстраполировать и сопоставлять с полученными Вами результатами повышения уровня гаммааминомасляной кислоты у пациентов с верифицированной гиперсомнией?
3. Чем обоснованы сроки забора крови у пациентов для исследования нейромедиаторов (глутамата, ГАМК, ацетилхолина): 72 часа и 11-14 сутки?
3. Почему в начале госпитализации у пациентов с кардиоэмболическим подтипом ишемического инсульта выявлялся более высокий уровень депрессии, а наименьший у пациентов с неуточнённым подтипом?
4. В диссертации указано, что реперфузионная терапия проведена 24 пациентам (ТЛТ-14, ТЭ-5. ТЛТ + ТЭ- 5) из 56. Какая терапия была проведена остальным пациентам? Имело ли значение влияние использованных вариантов проводимой терапии на динамику улучшения когнитивных функций?

Поставленные вопросы имеют характер научной дискуссии и не снижают высокой оценки выполненной работы.

Заключение

Диссертационная работа Терновых Ивана Константиновича «Клинико-диагностические особенности расстройств спектра гиперсомноленции у пациентов в остром периоде ишемического инсульта», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение задачи улучшения диагностики постинсультных расстройств спектра гиперсомноленции путём создания

