

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

профессора кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ключевой Елены Георгиевны на диссертацию Шустовой Татьяны Алексеевны на тему:

«Особенности архитектуры сна и динамики восстановления пациентов, перенесших ишемический инсульт нестволовой локализации», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24 – Неврология.

Актуальность темы выполненной работы

Актуальность cerebrovasкулярных заболеваний, их высокая социально-экономическая значимость обусловлена неуклонным ростом распространённости инсульта (по данным Всемирной организации здравоохранения до 16 млн в год), а также стойкой инвалидизацией пациентов до 51,5% выживших, становятся зависимыми по оказанию посторонней помощи в повседневной жизни. Известны и изучены классические факторы риска развития инсульта: артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, атеросклероз и др). В последние годы всё большее внимание уделяется изучению расстройствам сна, которые являются не только одним из этиологических факторов инсульта, а также повышают риск повторного инсульта, замедляет процесс восстановления. Нарушение сна при церебральном инсульте, по данным полисомнографического исследования, составляет около 100% случаев. Полноценный сон играет критическую роль в процессах нейропластичности, консолидации памяти и метаболическом клиренсе головного мозга, однако характер изменений ночного сна при

инсульте, в подавляющем большинстве случаев, остаются теневой стороной изучаемых проблем при инсульте.

В настоящее время исследования, посвящённые изучению двунаправленной связи между архитектурой сна и динамикой восстановления после ишемического инсульта немногочисленны и фрагментарны. Большинство работ ограничены вниманием либо к острому периоду ишемического инсульта, либо акцентированы на синдроме обструктивного апноэ сна, без комплексной оценки всех стадий сна в сопоставлении с неврологическими, когнитивными и эмоциональными особенностями пациентов. Отсутствуют количественные модели, позволяющие прогнозировать темпы восстановления в зависимости от объективных полисомнографических параметров. В связи с указанными неизученными вопросами, требующих расширенного изучения, научно-исследовательская работа Шустовой Т.А., направленная на комплексный анализ структуры ночного сна в различные периоды ишемического инсульта и установление его прогностической значимости, представляет не только несомненный научный интерес, но и имеет большое практическое значение для оптимизации лечения пациентов.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Автором впервые на репрезентативной выборке из 120 пациентов перенесших инсульт лёгкой и средней степени тяжести с анализом последовательных периодов ишемического инсульта, проведено проспективное комплексное исследование, объединяющее клинико-неврологическую, нейропсихологическую (с применением валидированных шкал, включающих оценку уровней тревоги, депрессии, усталости, сонливости, когнитивного профиля), инструментальную оценку ночного сна с использованием «золотого стандарта» – полисомнографии с интерпретацией по критериям Американской академии медицины сна.

Диссертантом впервые подтверждено, что изменения архитектуры сна после ишемического инсульта носят универсальный характер и не зависят от объёма очага поражения и периода инсульта: во всех группах отмечалось снижение эффективности сна, удлинение латентности засыпания (кроме острого периода), увеличение доли поверхностной стадии N1 и глубокого медленного сна N3, на фоне дефицита стадии N2 и REM-сна. Полученные результаты свидетельствуют о стереотипной реакции мозга на повреждение, возникающее при инсульте, независимо от локализации и давности процесса.

Впервые представлены достоверные подтипоспецифические различия: минимальная представленность REM-сна зарегистрирована у пациентов с атеротромботическим подтипом ишемического инсульта - 11,8%, но при кардиоэмболическом инсульте - 18,1%, что подтверждает концепцию о патогенетической общности этого подтипа с синдромом обструктивного апноэ сна. Автором указано, что у пациентов с повторным инсультом значимо чаще наблюдается парадоксально более быстрое засыпание в отличие от первичного инсульта, на фоне двукратного повышения индекса апноэ-гипопноэ, что обусловлено истощением компенсаторных механизмов и может расцениваться как маркер неблагоприятного прогноза.

Принципиально новым является получение количественных оценок вклада параметров сна в динамику восстановления с использованием многофакторного регрессионного анализа. Доказано, что каждые 10 минут общего времени сна ускоряют регресс неврологического дефицита на 5,7%, а повышение Индекса апноэ-гипопноэ на 5 эпизодов в час замедляет восстановление повседневной активности на 8,5%. Впервые показано, что ночная гипоксемия является независимым предиктором худшего исхода, поскольку увеличение длительности гипоксемии на 1% от общего времени сна, ухудшает балл NIHSS при выписке на 0,12 балла.

Автором представлен и валидизирован диагностический алгоритм скрининга нарушений сна с использованием комбинации Эпвортской и

Каролинской шкалы сонливости. Данные ROC-анализа подтвердили высокую точность комбинированного использования шкал: чувствительность 68,75%, специфичность 66,67%, что существенно взаимодополняет и превосходит эффективность каждой шкалы в отдельности и Берлинского опросника.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Представленные в диссертации результаты существенно расширяют фундаментальные представления о патофизиологических механизмах постинсультной реорганизации сна. Доказательство независимого влияния индекса апноэ-гипопноэ и ночной гипоксемии на регресс тревожно-депрессивной симптоматики расширяет представления о двунаправленном взаимодействии между дыхательными нарушениями во сне и эмоциональными расстройствами, что ранее оставалось предметом дискуссий. Установленная зависимость темпов восстановления от общего времени сна и эффективности сна подтверждает ключевую роль достаточной продолжительности и непрерывности сна для реализации процессов нейропластичности. Важным является динамическая оценка клинико-неврологических, нейропсихологических характеристик на этапах восстановительного периода инсульта в сопоставлении с анализом изменений структуры сна.

Практическая значимость работы подтверждена созданием зарегистрированной базы данных «Клинико-неврологические и нейропсихологические особенности и показатели структуры ночного сна у пациентов, перенесших ишемический инсульт». Предложенный и используемый алгоритм позволяет врачу-неврологу в условиях стационара за минимальное время (использование двух шкал) выявить пациентов, нуждающихся в инструментальной диагностике нарушений сна. Своевременная верификация синдрома обструктивного апноэ сна даёт возможность инициировать респираторную поддержку (СИПАП-терапию), а при отсутствии дыхательных нарушений – проводить коррекцию инсомнии,

что в совокупности ускоряет процесс восстановления, влияет на прогноз и исход инсульта. Результаты исследования внедрены в практическую работу 5 неврологических отделений различных учреждений, а также в учебный процесс кафедры неврологии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

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

Проведенное исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне. Автором проанализирован значительный объём современной литературы (156 источников), что позволило сформулировать цель и задачи исследования. Дизайн работы (открытое проспективное неинтервенционное продольное исследование) соответствует поставленным задачам. Чётко определены критерии включения и невключения, что дало возможность минимизировать влияние сопутствующих факторов на анализируемые параметры.

Объём выполненных исследований (полисомнография в комбинации с тестированием по 16 шкалам в динамике), что явилось достаточным для получения достоверных результатов. Статистическая обработка включает современные методы: критерии Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, χ^2 , корреляционный анализ Спирмена, многофакторный регрессионный анализ (ANCOVA), ROC-анализ. Все положения, выносимые на защиту выводы и практические рекомендации логически обоснованы, вытекают из полученных результатов и полностью соответствуют поставленным задачам.

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

Достоверность полученных результатов обеспечивается репрезентативностью выборки, использованием «золотого стандарта» диагностики нарушений сна (полисомнография с расшифровкой по критериям Американской академии медицины сна, что является особенно важной при

обструктивном апноэ сна), а также применением широкого комплекса валидированных клинико-неврологических, нейропсихологических методик и подтверждено результатами адекватной статистической обработки с контролем множественных сравнений.

Научная новизна подтверждена 16 публикациями, из них 5 статей в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК РФ. Основные результаты доложены на 8 всероссийских и международных конгрессах (2024-2026 гг.), включая Алмазовский молодежный медицинский форум, Нейрофорум-2024, Конгресс неврологов Санкт-Петербурга, IX Всероссийскую конференцию «Будущее нейронаук» (Казань, 2025), III Всероссийский конгресс «Инсульт и цереброваскулярная патология» (Москва, 2025).

Структура и содержание работы

Диссертация изложена традиционно на 154 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы (23 отечественных и 133 зарубежных) и приложений. Работа иллюстрирована 28 таблицами и 19 рисунками, содержит клинические примеры, демонстрирующие целесообразность применения разработанного алгоритма.

Во введении обоснована актуальность, сформулированы цель и задачи, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту. Обзор литературы охватывает современные представления о нейропластичности, роли сна в функционировании нервной системы, распространённости нарушений сна и коморбидных состояний: тревога, депрессия, усталость в постинсультном периоде. Автором критически проанализированы имеющиеся данные и обоснована необходимость настоящего исследования. Во второй главе

подробно описан дизайн исследования, критерии отбора, характеристика клинического материала, используемые методы клинико-неврологического, нейропсихологического и инструментального обследования, а также статистические методы. В 3 главе представлены результаты собственного исследования: клинико-неврологические особенности, нейропсихологический портрет (распространённость тревоги, депрессии, усталости) в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Проанализированы качественные и количественные характеристики ночного сна, корреляционные и регрессионные взаимосвязи, что послужило основой для разработки диагностического алгоритма. В главе «Обсуждение полученных результатов» исходные результаты сопоставлены с данными отечественных и зарубежных исследований. Автором обсуждены представленные патогенетические механизмы выявленных закономерностей. Выводы и практические рекомендации сформулированы чётко, логично и полностью соответствуют полученным данным. Диссертация написана хорошим литературным языком, отражает глубокое владение материалом.

Замечания и вопросы

При общей высокой оценке работы встречаются единичные грамматические ошибки, не снижающие научной и практической ценности исследования.

В процессе ознакомления с диссертационной работой возникли следующие вопросы, имеющие характер научной дискуссии:

1. Вы показали, что тяжелые формы синдрома обструктивного апноэ сна регистрируются исключительно в остром периоде инсульта, тогда как в раннем и позднем восстановительном периодах они отсутствуют. По Вашему мнению, чем это может быть обусловлено?

2. Вы установили, что только 50% пациентов с дневной сонливостью, с оценкой по дневнику сна, имели положительные результаты

по Эпвортской шкале, а 47% – по Каролинской шкале. Однако у пациентов прошедших полисомнографию, синдром обструктивного апноэ сна был диагностирован у 76% пациентов. Как Вы объясните это расхождение между субъективной оценкой сонливости и объективными дыхательными нарушениями во сне? Не снижает ли это прогностическую ценность предложенного Вами скринингового алгоритма, и не следует ли рассматривать вопрос о проведении полисомнографии всем пациентам, перенесшим ишемический инсульт, независимо от наличия жалоб на дневную сонливость?

3. Вы отмечаете наиболее медленное восстановление когнитивных функций у пациентов с кардиоэмболическим инсультом. Ваше мнение, чем может быть обусловлена эта особенность?

Поставленные вопросы носят дискуссионный характер, направлены на уточнение отдельных аспектов работы и не снижают высокой положительной оценки выполненного диссертационного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Шустовой Татьяны Алексеевны «Особенности архитектуры сна и динамики восстановления пациентов, перенесших ишемический инсульт нестволовой локализации», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи – улучшения прогнозирования и эффективности восстановления пациентов после ишемического инсульта путём выявления количественных взаимосвязей между объективными полисомнографическими параметрами сна и динамикой неврологического, функционального и

