

ОТЗЫВ

официального оппонента

**Заслуженного врача Российской Федерации, доктора медицинских наук
профессора Ковальчук Виталия Владимировича**

**на диссертационную работу Тынтеровой Анастасии Михайловны
на тему «Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического
инсульта: особенности развития, функциональный исход»,
представленную на соискание ученой степени**

доктора медицинских наук по специальности 3.1.24 – Неврология

Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность настоящей работы не вызывает сомнений, поскольку высокий уровень инвалидизации и соответственно существенный социально-экономический ущерб вследствие сосудистых заболеваний головного мозга выдвигает проблему совершенствования организации медицинской помощи и проведения своевременной и адекватной терапии и реабилитации данной категории пациентов в число наиболее важных медико-социальных задач современного общества.

Одним из ведущих факторов, затрудняющих социально-бытовую адаптацию после перенесенного инсульта, является нарушение когнитивных функций.

В связи с широкой распространенностью когнитивных нарушений у постинсультных пациентов верификация различной представленности клинических и параклинических показателей, влияющих на фенотип и течение когнитивного расстройства, а также на прогноз исходов острого периода ишемии, является актуальной задачей современной клинической медицины.

Наряду с оценкой общепринятых предикторов функционального исхода, таких как демографические показатели, клинические характеристики инсульта, представленность коморбидных заболеваний, одним из многообещающих исследовательских направлений является поиск иммунологических биомаркеров клинического исхода заболевания у пациентов с когнитивными нарушениями в остром периоде ишемического инсульта.

Другой важной задачей в контексте персонализированного подхода к ведению пациентов с когнитивными нарушениями в остром периоде ишемического инсульта является расширение возможностей восстановительного лечения данной категории больных.

Несмотря на огромные усилия мирового сообщества, направленные на борьбу с инсультом и его последствиями, а также имеющиеся существенные достижения в данной области, целый ряд вопросов до сих пор остается спорным и неясным и требует дальнейшего изучения, что обуславливает необходимость проведения дальнейших научных исследований в данном направлении, в том числе и исследований, посвященных использованию инновационных технологий виртуальной реальности, ориентированных на преодоление когнитивного дефицита, интеграция которых в общий реабилитационный процесс является перспективным направлением современной восстановительной медицины, чему и посвящено обсуждаемое нами исследование.

Таким образом, диссертационное исследование А.М. Тынтеровой, посвященное решению проблемы персонифицированного подхода к ведению пациента в остром периоде ишемического инсульта, является актуальным, а внедрение результатов исследования в практическую деятельность будет способствовать расширению возможностей диагностики функциональных и нейропсихологических расстройств у пациентов, перенесших инсульт, и совершенствованию их лечения.

Научная новизна исследования

Научная новизна представленной работы заключается прежде всего в проведении подробного, скрупулезного и всестороннего анализа пациентов с когнитивными нарушениями в остром периоде ишемического инсульта, в результате которого автором исследования было введено понятие «индивидуальный профиль пациента», верификация которого осуществляется на основании результатов дискриминантного анализа с применением методов машинного обучения, что является, безусловно, новым направлением в рамках персонализированного подхода к диагностике пациентов, перенесших ишемический инсульт.

Рассматривая новизну исследования, безусловно, нельзя обойти вниманием проведенный автором расширенный анализ иммунологического статуса пациентов с исследованием как концентрации, так и ее динамики не только широко изучаемых цитокинов (интерлейкины, интерферон гамма, фактор некроза опухоли), но и двадцати шести хемокинов семейств СХС и СС у пациентов с различной тяжестью инсульта и различной степенью выраженности когнитивных нарушений.

Сопоставительный анализ научных результатов исследования с ранее известными данными показал оригинальность и новизну рассматриваемого нами исследования в отношении возможностей прогнозирования функционального и когнитивного исходов острого периода ишемического инсульта на основании оценки параметров иммунологического, нейропсихологического, клинического и функционального статуса каждого конкретного пациента.

Кроме того, новизна исследования заключается в предложенной автором методологии технологий виртуальной реальности для

существенного повышения восстановительного потенциала пациентов в остром периоде ишемического инсульта. Данную методологию автор разработал на основании математического моделирования и путем оценки разномодальных параметров индивидуального профиля.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне, что обеспечило высокую степень обоснованности и аргументированности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в работе.

Научные положения, отраженные в работе, подтверждены результатами собственных наблюдений, соотносящимися с данными научной литературы, и соответствуют паспорту научной специальности 3.1.24. – Неврология.

Также высокую степень обоснованности научных положений работы подчеркивают четко поставленная цель и установленные задачи, а также использование адекватных методов исследования.

Диссертантом четко определены критерии включения и не включения пациентов в исследование, что позволило однозначно интерпретировать полученные результаты.

Дизайн исследования соответствует цели и задачам.

В своем исследовании автор соблюдает принципы научной преемственности, согласованности полученных в ходе проведения исследования результатов с основными известными теоретическими положениями, а также принципы комплексности и системности, что также подтверждает обоснованность результатов проведенного исследования.

Анамнестическое, клиническое, нейропсихологическое, нейрофизиологическое обследование и тестирование, лабораторные и инструментальные исследования, а также анализ и обработка результатов с применением методов биомедицинской статистики проведены при личном

участии автора и грамотно автором интерпретированы, что позволило диссертанту получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы, соответствующие основным задачам работы.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций также подтверждается успешным внедрением результатов исследования в клиническую практику.

Кроме того, достоверность выводов, заключительных положений и практических рекомендаций обоснована всесторонней статистической обработкой данных исследования, выполненной в программном пакете SPSS Statistics V23.0 for Windows, дисперсионного теста ANOVA, методов машинного обучения (ML), Фехнера, Пирсона и Спирмена.

Сформулированные на основании проведенного исследования научные положения, заключения, выводы, практические рекомендации базируются на достаточном числе клинических исследований.

Практическая значимость и рекомендации по использованию результатов и выводов исследования

Результаты диссертационного исследования Анастасии Михайловны Тынтеровой имеют существенную теоретическую и практическую значимость.

Внедрение итогов исследования в широкую клиническую практику, безусловно, будет способствовать совершенствованию организации медицинской помощи пациентам с инсультом, а также повышению эффективности терапии и реабилитации данной категории пациентов.

Автором статистически значимо аргументирована необходимость всестороннего обследования пациентов в остром периоде ишемического инсульта с проведением не только клинического и нейровизуализационного обследования, но и с осуществлением нейропсихологического и нейрофизиологического обследования, а также оценки иммунного статуса.

Разработанные автором на основании дискриминантной оценки клинических и параклинических параметров и интегрированные в

практическую клиническую деятельность модели индивидуального профиля пациента и критерии прогнозирования функционального исхода будут способствовать индивидуализированному подходу к ведению пациентов в острой стадии инсультов.

Также существенное практическое значение имеет разработанный в ходе проведения настоящего исследования персонифицированный подход к применению технологий виртуальной реальности у пациентов с когнитивными нарушениями в остром периоде ишемического инсульта.

Особое украшение работе как с точки зрения оригинальности, так и с точки зрения практической значимости, несомненно, придает разработанная автором и внедренная в практическую деятельность программа выбора оптимальных траекторий VR-терапии с применением аппаратно-программного комплекса «Девирта».

Итогом проведенной диссертационной работы являются выводы и практические рекомендации, которые полностью обоснованы и подтверждены результатами исследования в соответствии с поставленными задачами, и открывают новые пути для решения актуальных проблем при ведении пациентов в остром периоде ишемического инсульта, в том числе с использованием систем прогнозирования функционального и когнитивного исходов.

Общая характеристика работы

Диссертация имеет стандартную структуру и включает все необходимые разделы и подразделы, предусмотренные действующим ГОСТ.

Диссертация изложена в традиционном стиле на 302-х страницах машинописного текста, иллюстрируемого достаточным количеством таблиц и рисунков, наличие которых существенно облегчает восприятие работы. Список научной литературы содержит 516 научных источников, из которых 330 работ представляют работы отечественных авторов и 186 – работы зарубежных авторов.

В введении автором четко сформулированы актуальность темы диссертационного исследования, степень ее разработанности, цель и задачи, научная новизна, степень личного вклада, теоретическая и практическая значимость работы, методология исследования и выносимые на защиту положения.

В обзоре научной литературы автор подробно освещает современные литературные данные и представления об особенностях изучаемой проблемы, проводит аналитическую оценку вопросов этиологии, патогенеза, диагностики, а также клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования когнитивного статуса пациента, освещает современные направления нейрокогнитивной реабилитации и возможности прогнозирования клинического исхода острого периода ишемического инсульта.

Во второй главе автор подробно описывает материал и методы проведенного исследования.

В данном разделе представлен дизайн исследования, подробно и доступно описаны методы клинического, нейропсихологического, нейрофизиологического, инструментального и иммунологического обследования пациентов, представлены критерии оценки результатов, а также методика терапии пациентов с использованием технологий виртуальной реальности.

Особого внимания заслуживает представленная в настоящем разделе методология статистического анализа, включающая, кроме стандартных программ, также и методы математического анализа с использованием алгоритмов машинного обучения, что соответствует самым современным стандартам.

Главы 3, 4, 5, 6 посвящены результатам собственных исследований. В каждой из этих глав автор представляет результаты, полученные на

основании проведенного многофакторного математического анализа, которые документированы с помощью таблиц и рисунков.

Особую ценность исследованию придает подробное и тщательное описание результатов оценки иммунологического статуса с учетом особенностей каждой из обследуемых подгрупп. Данные результаты демонстрируют концентрацию и динамику концентрации цитокинов различных групп, а также их взаимосвязь с показателями функционального статуса, когнитивными доменами и коморбидными заболеваниями. Включение в исследование двух контрольных групп, безусловно, повышают значимость полученных результатов.

Логическим продолжением вышеописанных результатов, отражающих особенности различных подгрупп пациентов с когнитивными нарушениями, являются те данные, которые демонстрируют влияние ранее выявленных индикаторов индивидуального профиля на функциональный и когнитивный исходы, а также эффективность проводимой VR-терапии.

Несомненным украшением работы является блок, посвященный разработке программного обеспечения с целью выбора оптимальных индивидуальных VR-программ для нейрокогнитивной терапии пациентов с различными особенностями течения ишемического инсульта. При этом автор продемонстрировала, с одной стороны, глубоко научный, а, с другой стороны, крайне творческий подход к разработке данного программного обеспечения, приняв во внимание все многочисленные факторы, как негативно, так и позитивно влияющие на эффективность использования виртуальной среды. Плодом такого оригинального симбиоза науки и творчества явилась разработанная автором интересная с научной точки зрения и крайне важная с практической точки зрения концепция индивидуального подхода к восстановительному лечению пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

В главе «Обсуждение результатов» автор анализирует полученный в ходе проведения исследования научный материал, сопоставляя результаты собственного исследования с имеющимися литературными сведениями по изучаемой проблеме и выдвигает свою точку зрения в соответствии с результатами работы.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным цели и задачам и логично и закономерно вытекают из результатов проведенного исследования.

В работе отражены восемь грамотно структурированных и клинически и экспериментально подтвержденных выводов и четыре практических предложений, гармонично вытекающих из результатов собственных исследований.

Результаты исследования автором были широко представлены научной аудитории. Так, основные положения диссертации нашли отражение в 35-ти печатных работах. Также результаты были представлены и обсуждены в рамках региональных, всероссийских и международных научных конференций и научно-практических форумов.

Анализ опубликованных работ позволяет утверждать, что требования ВАК Российской Федерации к публикации результатов диссертационного исследования для получения ученой степени доктора медицинских наук выполнены.

Подводя промежуточный итог, необходимо сказать, что результаты обсуждаемого исследования представляют собой значительное достижение в области ангионеврологии и физической и реабилитационной медицины и имеют важное практическое значение, обеспечивая более эффективное ведение пациентов, перенесших ишемический инсульт.

Замечания по диссертации, включающая содержание, оформление, защищенные научные положения, отсутствуют. Представленная на рассмотрение диссертационная работа написана хорошим литературным языком. Необходимо отметить, что в тексте имеются единичные опечатки и

некоторые стилистические и пунктуационные погрешности, и работа, на мой взгляд, несколько перегружена рисунками, что в некоторой степени затрудняет целостное и стройное восприятие текста. Отмеченные незначительные недостатки, безусловно, не снижают высокий уровень научно-практической и фундаментальной значимости работы и соответственно не сказываются на её положительной оценке.

Как было отмечено выше, принципиальные замечания по диссертации отсутствуют, однако при ознакомлении с работой возник ряд вопросов, имеющих исключительно дискуссионный характер.

Вопросы

1. Использование технологий виртуальной реальности в комплексной реабилитации пациентов после инсульта, безусловно, является перспективным направлением современной клинической медицины. Однако, как мы знаем, и как Вы отмечали, применение VR-технологий в остром периоде инсульта сопряжено с рядом ограничений и рисков, в связи с чем достаточно важным вопросом являются критерии отбора пациентов для проведения данного вида терапии. Какие критерии применялись в процессе проведения Вами исследования, и наблюдались ли Вами нежелательные явления при проведении реабилитации с помощью VR-технологий?

2. Одним из наиболее серьезных осложнений синдрома ПИТС, синдрома последствий интенсивной терапии, является сенсорная депривация. В процессе проведения исследования наблюдали ли Вы влияние данного синдрома на состояние когнитивных функций и на психоэмоциональный статус пациентов? И проводились ли какие-либо мероприятия по его профилактике и устранению?

3. Интересным и полезным с практической точки зрения является сделанный Вами вывод о выраженности регресса тех или иных психоэмоциональных нарушений в зависимости от латерализации очага поражения: при поражении левого полушария Вами наблюдался более значимый регресс симптомов депрессии, физической и общей астении, а при поражении правого полушария – апатии. Чем Вы можете объяснить данную закономерность?

4. Умеренные когнитивные расстройства представляют значительную медико-социальную проблему, и основная задача клиницистов состоит в профилактике трансформации данных расстройств в расстройства дементивные, с точки зрения чего для выбора адекватной патогенетической терапии данной категории пациентов представляется крайне важным результат Вашего исследования о статистически значимом повышении уровня многочисленных факторов воспаления у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами. В то же время результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с деменцией превалирует повышенная концентрация иных по сравнению с пациентами с умеренными когнитивными расстройствами цитокинов и хемокинов, прежде всего GRO- α и моноцитарного хемотаксического белка-2. Можете ли Вы каким-то образом объяснить данный факт? И имеет ли, на Ваш взгляд, какое-либо практическое значение выявленная Вами данная закономерность?

5. Достаточно хорошо известно, что ряд нейроцито- (церебро-) протекторов оказывает влияние на содержание нейротрофинов в тканях головного мозга, и соответственно данные препараты также могут влиять на когнитивный профиль. Получали ли пациенты, принимавшие участие в Вашем исследовании, те или иные нейроцитопротекторы до и во время проведения исследования?

Заключение

Диссертационная работа Тынтеровой Анастасии Михайловны «Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта: особенности развития, функциональный исход», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. — Неврология, является завершенной научно-квалификационной работой, результаты которой могут быть квалифицированы как разработка научно обоснованных решений проблемы диагностики, лечения и прогнозирования результатов восстановления пациентов с когнитивными нарушениями в остром периоде ишемического инсульта.

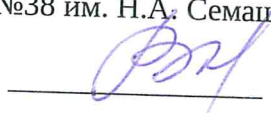
Представленная диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. (с изменениями от 26.10.2023г, № 1786), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.1.24 — Неврология.

Согласие на обработку персональных данных подтверждаю.

Официальный оппонент

Заслуженный врач РФ,

председатель Общества реабилитационной медицины Санкт-Петербурга, руководитель Центра медицинской реабилитации, заведующий отделением реабилитации пациентов с нарушением функций центральной нервной системы СПб ГБУЗ «Городская больница №38 им. Н.А. Семашко», доктор медицинских наук профессор



Ковальчук Виталий Владимирович

Подпись руководителя Центра медицинской реабилитации, зав. отделением реабилитации пациентов с нарушением функций центральной нервной системы СПб ГБУЗ «Городская больница им. НА. Семашко», д.м.н. профессора Ковальчука Виталия Владимировича «ЗАВЕРЯЮ»:

Главный врач СПб ГБУЗ «Городская больница №38 им. Н.А. Семашко»

«30 07» 2025 г.

Панфиленко Александр Федорович



Адрес учреждения: 196601 С.-Петербург, Пушкин, Госпитальная ул. д. 7/2-А
Телефон: (812) 406-75-33. E-mail: b38@zdrav.spb.ru; koval67@mail.ru