

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Александровой Наталии Александровны «Низкодозированная нейропротекция при когнитивных нарушениях у больных с ишемическим инсультом» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11- нервные болезни.

Актуальность темы. Увеличение продолжительности жизни, являясь позитивной тенденцией последних десятилетий, принесло с собой одну из наиболее актуальных и трудно разрешимых проблем современной неврологии - когнитивные нарушения. Разнообразие клинических проявлений, наличие многофакторной этиологии, определяют гетерогенность и сложность механизмов формирования когнитивного дефицита при остром нарушении мозгового кровообращения.

Острые нарушения мозгового кровообращения имеют высокую медико-социальную значимость - являясь неотложным состоянием в дебюте с увеличением числа выживших, требуют решения новых ресурсоемких вопросов, связанных с улучшением качества жизни в последующем периоде. Когнитивные расстройства занимают одну из ведущих позиций в формировании инвалидизирующего синдромокомплекса, а у 50% пациентов становятся его клиническим ядром. Глубина когнитивных нарушений вносит вклад в функциональный исход, влияет на качество жизни, темп и степень социализации пациентов в восстановительном периоде.

Прогрессирующий, а часто неизбежный, характер когнитивных расстройств в период формирования последствий инсульта придает особую актуальность и важность исследованиям, посвященным ранней диагностике когнитивных нарушений и оценкам современных терапевтических возможностей. В связи с этим, исследовательская работа Александровой Наталии Александровны актуальна, имеет высокую социальную и практическую значимость.

Исследование динамики восстановления неврологического статуса и когнитивных функций у больных с впервые перенесенным ишемическим инсультом было выбрано автором в качестве основной идеи работы. Для решения которой потребовалась детальная оценка валидности и информативности целого ряда нейропсихологических методов ранней диагностики постинсультных когнитивных нарушений, а так же определение влияния возраста, локализации и размера очага поражения головного мозга на глубину когнитивных расстройств у больных в течение года после перенесенного инсульта.

Проведение детального динамического анализа когнитивных изменений в условиях применения базовой терапии и при попытке влиять на степень расстройств с помощью органотропной пептидной субстанции явилось ценной особенностью дизайна диссертационного исследования.

Достоверность и новизна исследования.

Автором впервые выполнен систематический контроль за формированием когнитивного дефицита у пациентов с ишемическим инсультом в течение первого года заболевания используя референтные методики оценки функций памяти, внимания, способности к конструктивному мышлению и сопоставив их с данными клинико-инструментального обследования.

В работе продемонстрирована высокая вероятность развития когнитивного дефицита вплоть до формирования деменции в группе пациентов с инсультом легкой и

средней тяжести, с небольшими или лакунарными очагами повреждения головного мозга в течение первого года после острого сосудистого события.

Впервые на основе примененной методологии динамического контроля, автором продемонстрирована возможность влияния дискретного (ежеквартального) применения краткосрочной медикаментозной нейрореабилитации на степень когнитивных нарушений у пациентов в постинсультном периоде.

Диссертационная работа основана на всестороннем анализе и системном подходе к изучению проблемы и отличается детальной обработкой исследовательского материала с использованием современных методов статистического анализа. Объем наблюдений и сформированные выборки пациентов достаточны для получения достоверных результатов в группах сравнения (n=40, в основной и контрольной). Кроме того, степень достоверности выполненной работы основывается на комплексном использовании методов нейропсихологического и клинично-инструментального обследования больных с острым нарушением мозгового кровообращения на протяжении всего периода наблюдения.

Научная и практическая значимость работы.

Полученные в результате исследования данные показывают высокий риск развития когнитивных расстройств различной степени выраженности в периоде формирования последствий инсульта, которые достоверно не связаны с масштабами и локализацией поражения вещества головного мозга или возрастными характеристиками, а возникают в ответ на факт острого ишемического повреждения, а как самостоятельное явление.

Работа демонстрирует необходимость повышения качества ранней диагностики дефицита когнитивных функций, а также использования нейропротективной терапии в течение всего периода восстановительного лечения для профилактики синдрома постинсультных когнитивных нарушений.

Практическая значимость полученных автором результатов неразрывно связана с новизной исследования, прежде всего данные исследования, позволяют судить о необходимости проведения оценки рисков развития деменции, а также обоснованного применения лекарств. Автором предложена и апробирована схема нейропептидной поддержки пациентов в течение первого года после перенесенного ишемического инсульта с небольшим неврологическим дефицитом в целях снижения риска развития или прогрессирования постинсультных когнитивных нарушений.

Оценка содержания диссертационной работы.

Результаты, полученные автором, убедительно свидетельствуют о масштабности проведенной работы и значительном творческом вкладе соискателя. В целом поставленные цель, задачи и положения выносимые на защиту Н.А. Александровой были реализованы и нашли отражение в выводах и практических рекомендациях. Некоторые из них заслуживают отдельного внимания. Так, в своей работе, автор убедительно, используя метод формирования подгрупп и модифицируя цели для статистического анализа, доказывает наличие угрозы развития или прогрессирования когнитивных нарушений у пациентов с очагами инфаркта мозга объемом от 5 до 30 мм, составивших до 80% состава контрольной и основной групп. Значимый риск развития расстройств когнитивной сферы подтвержден также среди пациентов с малым неврологическим дефицитом – менее 4 баллов по шкале инсульта NIH (до 70% состава контрольной и основной групп).

Используя комплекс оценочных шкал и опросников, автор выявила, что наибольшей чувствительностью и информативностью при оценке когнитивного дефицита

у больных с инсультом обладает МОСА-тест. Его чувствительность наиболее приемлема при оценке пациентов с легким и умеренным когнитивными нарушениями, что крайне важно для ранней диагностики и контроля за эффективностью лечения, построения кратко- и среднесрочного прогноза. Диссертант рекомендует эту методику для применения в практике неврологических отделений для больных с ОНМК первичных и региональных сосудистых центров.

Целый ряд выводов диссертационной работы отражает результаты детального изучения статистической ценности и степени влияния различных факторов на глубину и скорость прогрессирования расстройств памяти, внимания, оперативного мышления, речи и других высших функций нервной системы после инсульта.

В большинстве выводов содержится оценка позитивного эффекта от использования нейропептидного препарата применяемого в объеме стандартного 10-ти дневного инъекционного курса по 10мг в сутки, по предложенной Н.А. Алексанжровой схеме повторений – 4 курса по 10 инъекций с интервалом в 3 месяца. Получив достоверные данные о стабилизации и регрессе когнитивных расстройств в основной группе исследуемых на фоне использования предложенной схемы лечения, автор считает, что использование нейропептидной терапии должно стать стратегией оказания догоспитальной, стационарной и амбулаторной медицинской помощи больным с инсультом.

Диссертация состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы, включающего 200 источников, в том числе 130 отечественных и 70 зарубежных. Диссертация изложена на 148 страницах, иллюстрирована 45 рисунками и 11 таблицами.

Реализация и публикация основных результатов диссертации в научной печати. По теме диссертационного исследования опубликовано 26 работ, в том числе 8 в журналах, рецензируемых ВАК. Результаты доложены на 7 научно-практических конференциях, симпозиумах и конгрессах, в т.ч. международных.

Основные положения и результаты диссертации были обсуждены на X Всероссийском съезде неврологов с международным участием (Н. Новгород, 2012 г.), на VII Международной научной конференции молодых ученых-медиков (Курск, 2013 г.), V Международном конгрессе «Нейрореабилитация» (Москва, 2013 г.), Научно-практической конференции «Актуальные проблемы практической и неотложной неврологии» (Брянск, 2014 г.), III Российском международном конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт» (Казань, 2014 г.).

Результаты работы внедрены в практическую деятельность региональных и первично-сосудистых центров г.Орла

Вопросы к соискателю:

1. В стандартной аннотации к пептидному препарату «кортексин» указано, что разовая (она же суточная) терапевтическая доза препарата составляет 10 мг/сут., курсовая 10 X 10мг = 100мг. На основании чего в Вашей работе такая схема терапии названа «низкодозированная» нейропротективная терапия?
2. Чем вы руководствовались, выбирая в основную когорту для формирования групп исследования (до 80%) пациентов с лакунарными и малыми очагами повреждения и малым неврологическим дефицитом?

3. Неясно, почему в характеристике пациентов Вами указано меньшее число пациентов с лакунарными инфарктами (всего 18), чем с очагами менее 15мм (всего 31 пациент)? (По классификации, критерием лакунарного инфаркта является размер очага).
4. Как Вы можете объяснить, что в Вашей работе не было получено достоверных различий в когнитивном дефиците у пациентов с различной локализацией ишемического повреждения? Эти сведения входят в противоречие с основными итогами научных исследований последних лет, указывающих на значимость повреждения «стратегически важных областей» в развитии сосудистой деменции и когнитивной дисфункции.
5. В Вашей работе высказано суждение о том, что низкая чувствительность в оценке динамики когнитивных изменений большинства использованных шкал при базовой оценке когнитивных расстройств была связана с тем, что «в выборке пациентов преобладали случаи с малым неврологическим дефицитом». Возможно ли считать, что примененная терапия пептидным препаратом по схеме дискретных инъекционных курсов оказалась столь эффективной по этой же причине (минимальное повреждение мозгового вещества)?

Замечания по работе.

1. В работе встречаются неточности, например, обсуждая текущую ситуацию у обследуемых пациентов, употребляется термин «последствия», однако вся анализируемая информация относится к периоду болезни до года. Также, в характеристике тяжести инсульта приводится авторская градация значений по NIHSS: от 8 до 12 –тяжелый, 4-8 средней тяжести и менее 4 – легкий инсульт, что вызывает возражение, так как эта шкала имеет 40 бальную градацию и общепринятым для тяжелых пациентов считаю превышение более 20 баллов, а значения менее 4 баллов трактуются как «незначительный неврологический дефицит».
2. Формулировки всех четырех Положений выносимых на защиту несут практически единственную смысловую нагрузку дублируя друг друга.
3. Выводы сформулированы тяжеловесно, информация, отраженная во 2 и 3 выводах повторяется, первый вывод декларативен.
4. Четвертый вывод сформулирован не корректно – «удобство применения (внутримышечный способ введения)» не может «обосновывать» необходимость рекомендуемой схемы «нейропротективной терапии», как «высокоэффективной стратегии оказания догоспитальной, стационарной и амбулаторной медицинской помощи». Кроме того, в дизайне работы не предполагалось изучение использования препарата на догоспитальном этапе в целях профилактики когнитивных нарушений.
5. По оформлению диссертации также есть замечания – имеются огрехи форматирования текста, в т.ч. по размерности и типу шрифта, как в основном тексте, так и в таблицах. В некоторых местах - опечатки, пропуски слов, аграмматизмы, несогласованность предложений, сложноподчиненные конструкции, которые, к сожалению, затрудняют восприятие работы.

Приведенные вопросы и замечания носят дискуссионный характер и не умаляют научно-практической значимости полученных результатов, правомерности основных защищаемых положений и выводов данной диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Александровой Наталии Александровны «Низкодозированная нейροпротекция при когнитивных нарушениях у больных с ишемическим инсультом», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни, посвящена решению актуальной научной задачи – раннему выявлению когнитивных расстройств у больных с инсультом и формированию программы их медикаментозной профилактики в течение первого года заболевания. По актуальности темы, цели, задачам, использованным методам исследования, полученным результатам, их научной значимости работа является законченным научно-квалификационным исследованием, выполненным лично автором, при научном руководстве профессора Евзельмана Михаила Адольфовича. Полученные автором результаты достоверны, выводы и заключения обоснованы.

Работа Александровой Наталии Александровны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сама автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

« 20» января 2015 г.

Заместитель директора по научной и учебной работе
руководитель отдела острой цереброваскулярной патологии
и неотложной неврологии ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ
скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»
доктор медицинских наук
профессор

И.А. ВОЗНЮК

Подпись профессора Вознюка Игоря Алексеевича

заверяю:

Специально  *И.А. Вознюк*



Вознюк Игорь Алексеевич

+79112187085, voznjouk@yandex.ru

192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3