

О Т З Ы В

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры неврологии ФУВ МОНИКИ Котова Алексея Сергеевича на диссертацию Курепиной Инны Сергеевны «Клинико-нейрофизиологические предикторы течения острого периода нетравматических внутримозговых супратенториальных кровоизлияний», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. – неврология.

Обоснование актуальности исследования

Актуальность исследования объясняется тем, что нетравматические внутримозговые кровоизлияния супратенториальной локализации составляют около 15–20% форм острых нарушений мозгового кровообращения в России и мире, являясь одной из основных причин инвалидности и смертности. Одной из актуальных проблем неврологии в настоящее время является выделение предикторов, определяющих тип течения заболевания.

Изучение предикторов выживаемости, причин смертности и инвалидизации больных, перенесших мозговой инсульт, а также уточнение факторов, влияющих на исход данного заболевания, является актуальной задачей современной медицины.

Таким образом, тема диссертационной работы является актуальной и представляет большой научный интерес. Она посвящена прогнозированию течения острого периода гематом супратенториальной локализации в форме нетравматического полушарного кровоизлияния.

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

Обоснованность полученных результатов определяется достаточным объемом выполненных исследований (40 пациентов контрольной группы и 96 больных с нетравматическими кровоизлияниями супратенториальной локализации), применением современных методов клиничко-нейрофизиологического, нейровизуализационного, клинического исследований, что позволило обеспечить репрезентативность полученных данных.

Исследование по дизайну представляло собой клиническое когортное продольное проспективное открытое нерандомизированное в группах консервативно пролеченных пациентов с нетравматическим кровоизлиянием супратенториальной локализации.

Исследование состояло из 4 основных этапов. На этапе скрининга осуществлялся отбор пациентов для включения в исследование путем определения локализации гематомы, необходимости оперативного лечения.

На первом осмотре пациентам были проведены клинические, лабораторные и инструментальные обследования в соответствии с дизайном исследования.

Далее, на 3 сутки от начала заболевания на втором визите пациентам также оценивался клиничко-неврологический статус, в том числе с использованием шкал NIHSS и ШКГ. Всем пациентам было выполнено контрольное лабораторное обследование и оценка вариабельности сердечного ритма.

Третий визит был проведен через 14 дней наблюдения и включал заключительное контрольное клиничко-неврологическое обследование пациентов.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 10.0 Ru. Для анализа категориальных переменных использовался частотный анализ с применением таблиц 2*2 (критерий хи-квадрат).

Для классификации пациентов применялись два метода кластерного анализа: иерархический кластерный анализ (метод иерархического дерева) и метод К-средних.

Для описательной характеристики подгрупп пациентов применялись медиана (Me), верхний (UQ) и нижний квартиль (LQ), среднее значение (M), стандартная ошибка среднего значения. Для попарного сравнения выборок применялся непараметрический

критерий Манна-Уитни (U) (с поправкой на множественность сравнений). При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса (H), являющийся непараметрической альтернативой однофакторного дисперсионного анализа (значимым считался достигнутый уровень $p < 0,05$).

Корреляционный анализ проводился с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена (R_s) с целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, парные корреляции считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таким образом, полученные результаты статистически достоверны, получены при адекватном применении статистических методов.

Выбор методов и проведенные исследования полностью соответствуют целям и задачам, сформулированным в диссертационной работе.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов исследования, обоснованы, последовательны, имеют научную и практическую значимость.

Научная новизна исследования

Диссертацию И.С. Курепиной отличает научная новизна, которая заключается в выделении однородных групп пациентов с различным течением острого периода внутримозговых кровоизлияний супратенториальной локализации с использованием как метода экспертных оценок, так и методов статистического анализа, в том числе деревьев классификации и регрессии, дискриминантного и кластерного анализа, что позволяет объективизировать критерии гетерогенности группы пациентов с данной нозологической формой.

Выделен комплекс нейрофизиологических, нейровизуализационных и клинико-лабораторных предикторов и коррелятов, определяющих течение острого периода нетравматических кровоизлияний супратенториальной локализации.

Определен комплекс нейрофизиологических характеристик, характеризующих неблагоприятное течение острого периода внутримозговых кровоизлияний супратенториальной локализации, включающий увеличение медленно-волновой активности по данным количественного анализа электроэнцефалограмм, недостаточность активации ассоциативных зон коры, определяющих детекцию стимула и принятие решения по отношению к нему. Данные параметры в комплексе с нейровизуализационными, клинико-лабораторными данными позволяют описать специфические характеристики соответствующих групп пациентов.

Практическая значимость работы

Предложенные методические подходы, основанные на комбинации экспертных оценок и многомерной статистики позволяют оценивать клиническую гетерогенность группы пациентов в остром периоде нетравматических полушарных гематом супратенториальной локализации.

Выявлены особенности нейрофизиологических и клинико-лабораторных показателей, ассоциированных с относительно благоприятным и неблагоприятным течением острого периода первичных нетравматических внутримозговых гематом супратенториальной локализации.

Выявленная специфика взаимосвязи физиологических показателей, в группах с нетравматическими кровоизлияниями супратенториальной локализации, может быть использована для оценки физиологической стоимости деятельности, а также функциональных резервов в данных группах обследуемых.

Предложены алгоритмы, основанные на технологии машинного обучения, позволяющие на основе комплекса нейрофизиологических, нейровизуализационных и клинико-лабораторных данных прогнозировать особенности течения острого периода нетравматических кровоизлияний супратенториальной локализации, а также выживаемость данной группы пациентов.

Результаты исследования внедрены в практику кафедры неврологии и нейрохирургии Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П.

Павлова, учитываются при выборе тактики обследования и лечения пациентов неврологического отделения ГБУ РО «Областная клиническая больница».

Оценка содержания диссертации

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 173 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций.

Библиографический список включает 286 источников, в том числе 255 иностранных и 61 отечественных. Диссертация иллюстрирована 53 таблицами и 15 рисунками.

В разделе «Введение» обосновывается актуальность данной работы, формулируются цели и задачи исследования, приводятся сведения по апробации, научной новизне, научно-практической значимости работы, внедрению материалов и основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы диссертант рассматривает различные аспекты диагностики и лечения нетравматических супратенториальных кровоизлияний. Дана современная характеристика клинической, экономической и социальной значимости данного заболевания. Автором отражены методы многомерной статистики для анализа большого объема данных, описана технология искусственной нейронной сети.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» подробно описываются материалы и методы исследования, применяемые диссертантом для решения поставленных задач. Диссертантом обследовано 40 пациентов контрольной группы и 96 больных с нетравматическими кровоизлияниями супратенториальной локализации с использованием современных клинических, физиологических, радиологических и других методов. При этом для значительного числа исследуемых параметров прослежена их динамика. В результате выполнения исследований получен значительный по объему первичный материал, его анализ проведен с использованием статистических методов, методов математического моделирования. Используемые диссертантом методы адекватны цели и задачам работы и позволяют осуществить оценку

вышеуказанных показателей в динамике. Объём и современность используемых методов определяют достаточно высокий научно-методический уровень диссертации с применением как традиционных статистических методов (кластерный анализ, описательная статистика, корреляционный анализ), так и технологии искусственных нейронных сетей.

В главе диссертации «Результаты собственных исследований» последовательно изложены данные, полученные в ходе работы. Автором подробно описаны результаты анализа результатов клинического, лабораторного и инструментального исследования с выделением групп с различным течением заболевания у больных с нетравматическими кровоизлияниями супратенториальной локализации, охарактеризованы различия между пациентами с разными типами течения заболевания.

Последовательно анализировалась деятельность модулирующих функциональную активность головного мозга неспецифических стволовых структур на основе ЭЭГ, ассоциативных корково-подкорковых механизмов по данным потенциала P300, вегетативного обеспечения деятельности на основе показателей вариабельности сердечного ритма.

Диссертантом при осуществлении решения задачи классификации исследуемых на группы с различными типами течения заболевания на основе технологии искусственных нейронных сетей, выделены группы показателей, имеющих наибольшее значение в решении данной задачи, показатели упорядочены по уровню их значимости для классификации исследуемых.

В главе «Обсуждение результатов исследования» автор проводит комплексный анализ нейрофизиологических предикторов течения острого периода нетравматических супратенториальных кровоизлияний, специфику нейрофизиологических механизмов, определяющих различия между группами и их системную организацию, связь данных феноменов с клиническими особенностями нетравматических кровоизлияний.

Автор заключает, что включение в прогностические модели комплекса как нейровизуализационных показателей, характеризующих внутримозговую гематому как патологический субстрат, так и нейрофизиологических показателей, отражающих комплексную реакцию модулирующих функциональную активность головного мозга

стволовых структур, ассоциативных зон коры, механизмов вегетативной регуляции в ответ на развитие патологического процесса, а также лабораторных показателей, отражающих нарушение гомеостаза, позволяет эффективно прогнозировать динамику состояния пациентов в остром периоде нетравматических внутричерепных кровоизлияний супратенториальной локализации.

Выводы и практические рекомендации конкретны, логично вытекают из результатов проведенного исследования, полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации имеют несомненную ценность и могут быть рассмотрены к внедрению в клиническую практику.

Автореферат полностью отражает содержание работы.

По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 3 работы в журналах из списка ВАК, 1 статья в журнале, индексируемом в базе данных Web of Science получен 1 патент на изобретение.

Фрагменты и положения диссертационного исследования были представлены на региональных, межрегиональных, Всероссийских с международным участием научно-практических конференциях. Материалы диссертации используются в учебном процессе ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Курепиной Инны Сергеевны «Клинико-нейрофизиологические предикторы течения острого периода нетравматических внутримозговых супратенториальных кровоизлияний» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, доцента Р.А. Зорина, содержит решение научной задачи прогнозирования исхода острых нетравматических внутримозговых супратенториальных кровоизлияний, что имеет существенное значение для неврологии. Диссертация соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016, №748 от

02.08.2016, № 650 от 29.05.2017, № 1024 от 28.08.2017, № 1168 от 01.10.2018, с изм. от 26.05.2020), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Инна Сергеевна Курепина заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. - неврология.

Профессор кафедры неврологии ФУВ
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,

д.м.н., доцент

Котов Алексей Сергеевич

Подпись д.м.н., доцента Котова А.С. заверяю.
Ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского,

д.м.н., профессор



Берестень Наталья Федоровна

31.08.2022

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2. Телефон: 8 (499) 674-07-09. Электронная почта: moniki@monikiweb.ru