

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук Семеновой Жанны Борисовны на диссертационную работу Александровой Евгении Владимировны на тему «Прогнозирование течения и исходов черепно-мозговой травмы на основе комплексного клинико-нейровизуализационного и молекулярно-генетического анализа структурно-функциональных нарушений» представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.10. Нейрохирургия и 3.1.24. Неврология

Актуальность темы выполненной работы

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) остается ведущей причиной смертности и инвалидизации среди лиц молодого и среднего возраста, нанося огромный экономический ущерб обществу. В условиях роста травматизма, особенно в результате дорожно-транспортных происшествий, падений и спортивных травм, поиск способов улучшения исходов лечения становится приоритетной задачей.

Несмотря на значительные достижения в нейрореанимации, нейрохирургии и реабилитации, прогнозирование индивидуального течения и исхода ЧМТ по-прежнему является крайне сложной проблемой. Это обусловлено гетерогенностью травмы, которая зависит от множества факторов, что особенно важно, индивидуальных особенностей организма пациента. Клинически идентичные по первичным данным пациенты часто демонстрируют кардинально разные траектории восстановления.

Из множества факторов можно выделить независимые факторы прогноза, такие как возраст, механизм травмы, тяжесть первичной травмы, сопутствующие заболевания и т.д., а также предотвратимые факторы неблагоприятного исхода (так называемые факторы вторичного повреждения). С этих позиций, прогноз следует рассматривать как инструмент контроля над эффективностью лечения. Являясь системным и периодически повторяющимся научным процессом, прогноз поддерживает дальнейшие исследования, являясь инструментом стратификации. В целом прогнозирование обеспечивает конструктивное взаимодействие практической медицины, организации здравоохранения, технического прогресса и экономического развития, а, следовательно, способствует формированию мультидисциплинарного подхода в решении актуальных вопросов ЧМТ.

Представляется наиболее перспективным комплексный подход, объединяющий клинические показатели, данные современных возможностей МРТ, молекулярных биомаркеров и генетических факторов, для создания персонализированных моделей прогнозирования. В 2017 подобное исследование было проведено для детской категории пострадавших на базе НИИ неотложной детской хирургии и травматологии- Клиника профессора Рошаля

(«Прогнозирование исходов ТЧМТ у детей», Мещеряков С.В. диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук), тогда как для взрослой категории пострадавших вопрос оставался открытым.

Основываясь на данных отечественной и зарубежной литературы, становится очевидно, что на сегодняшний день не существует оптимальной, релевантной и адаптированной для клинических условий модели прогнозирования течения и исходов ЧМТ.

Данный подход позволяет приблизиться к персонализированной медицине: ранней стратификации пациентов по рискам, индивидуальному выбору нейропротекторной и реабилитационной стратегии, информированию пациентов и их семей о реальных перспективах восстановления.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационное исследование имеет классическую структуру и выполнено на достаточном объеме клинического материала. Научные положения и выводы, представленные в диссертации, имеют высокую степень обоснованности благодаря применению современных методов диагностики, хирургического лечения и статистического анализа.

Исследование выполнено в соответствии с поставленной целью диссертационной работы. Задачи исследования, сформулированные автором, соответствуют поставленной цели.

Автор использовал репрезентативную выборку пациентов, что позволило сформировать достоверные заключения. Кроме того, проведенное сравнение с результатами зарубежных и отечественных исследований подтверждает надежность и валидность предложенных решений. Применение комплексного подхода, включающего клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования, делает выводы диссертационного исследования обоснованными и практически значимыми.

Научная и практическая значимость полученных результатов

В основе работы выборка, насчитывающая 460 пациентов с ЧМТ различной степени тяжести. В работе применен новый методологический подход с динамической оценкой ключевых клинических шкал и клинических показателей.

В работе впервые описаны признаки ДАП при легкой и среднетяжелой ЧМТ на основе данных МРТ.

Применение методов математического моделирования и машинного обучения для построения прогностических алгоритмов обеспечило предсказание исходов ЧМТ, что было

статистически доказано в ходе сравнительного анализа с валидированными международными моделями CRASH и IMPACT.

Существенная часть работы посвящена исследованию патогенеза пролонгированных посттравматических нарушений сознания и разработке методов их прогнозирования. Актуальность данного направления обусловлена устойчивой тенденцией к росту числа пациентов данной категории, что определяет его высокую клиническую и социальную значимость в рамках современной нейротравматологии.

Полученные результаты, а также сформулированные на их основе выводы, научные положения и практические рекомендации логически вытекают из содержания диссертации, базируются на комплексном анализе оригинального клинического материала и в полной мере соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

Полнота изложения основных результатов диссертации в печати

По материалам диссертации опубликовано 40 печатных работ, в которых полностью отражены основные положения, результаты и выводы диссертационного исследования, из них 30 статей - в научных рецензированных журналах, входящих в Перечень ВАК при Минобрнауки России, 7 статей - в иностранных журналах, 1 - патент, 1 – монография, 9 - глав монографий; 3 – в виде статей и тезисов в материалах съездов, конференций и конгрессов.

Оценка содержания диссертации, её завершённость в целом

Диссертационная работа Е. В. Александровой выполнена в объёме 383 страниц и имеет традиционную структуру, включающую введение, десять глав основного содержания, заключение, выводы, практические рекомендации, библиографический список, содержащий 524 источника (104 отечественных и 420 зарубежных), а также 12 приложений. Изложение материала сопровождается 69 рисунками и 93 таблицами.

Во введении диссертации последовательно и аргументированно обоснованы актуальность проблемы прогнозирования исходов ЧМТ, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимости, а также представлены положения, выносимые на защиту.

Глава 1. Обзор литературы.

В главе, посвящённой анализу литературы, последовательно рассмотрены современные подходы к терминологии и классификации ЧМТ, немодифицируемые и модифицируемые прогностические факторы, детально проанализированы наиболее востребованные существующие прогностические модели, позволяющие оценить исходы ЧМТ. Особое внимание

уделено роли методов нейровизуализации, генетических и молекулярных биомаркеров в патогенезе нейротравмы и их значение для формирования прогноза исходов. Совокупный анализ представленных разделов служит полноценным комплексным обоснованием актуальности, цели и задач диссертационного исследования.

Глава 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ, МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ

В главе приведены детальные демографические и клинические характеристики когорт пациентов с ЧМТ легкой, средней и тяжелой степени и группы здоровых добровольцев. Детально изложены диагностические критерии, использованные для определения степени тяжести ЧМТ.

В исследовании применен комплексный методический подход, охватывающий широкий спектр инструментов: от стандартных клинических шкал и рутинных протоколов нейровизуализации до современных алгоритмов магнитно-резонансной томографии (МРТ), таких как диффузионно-куртозисная МРТ и магнитно-резонансная спектроскопия, а также методов молекулярно-генетического анализа.

Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИЙ СТОЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ЧМТ

В данной главе проведена детальная оценка прогностической значимости клинических данных, включающих результаты динамического неврологического мониторинга и серийного применения стандартизированных шкал в остром периоде черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Анализ выполнялся в отношении ряда параметров, характеризующих течение и отдаленные исходы заболевания.

Одним из ключевых результатов главы является разработка и валидация оригинальной клинической шкалы для количественной оценки степени дисфункции ствола головного мозга в остром периоде ЧМТ.

Статистический анализ продемонстрировал, что клинические признаки стволотой дисфункции имеют значимую ассоциацию с продолжительностью внутречерпной гипертензии и гемодинамической нестабильности, риском развития посттравматической эпилепсии в первые 6 месяцев после травмы. В то же время, структурные повреждения ствола, выявляемые при нейровизуализации, ассоциированы с развитием вторичной ишемии и последующим формированием хирургически значимой посттравматической гидроцефалии.

Отдельный раздел исследования посвящен прогностическому значению нарушений зрачковых реакций (анизокории, мидриаза, ареактивности) в остром периоде для отдаленного неврологического исхода. Выявлены некоторые интересные числовые показатели: при двустороннем мидриазе длительность бессознательного состояния в среднем в 8 раз превышала аналогичный показатель в группе с нормальными размерами зрачков, тогда как при одностороннем мидриазе этот показатель был выше в 2 раза, при наличии анизокории без мидриаза – в 1.5 раза. Представляется перспективным сопоставление групп пострадавших детского возраста и взрослых.

Глава 4. ОБЩИЕ НЕМОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ЧМТ

Глава содержит анализ влияния немодифицируемых факторов (возраст, пол, механизм, характер и локализация повреждений) на течение и исходы ЧМТ. Приведены количественные оценки взаимосвязи пола, возраста, классификационных характеристик травмы, а также тяжести сочетанных повреждений с параметрами течения и исхода ЧМТ.

Проведён сравнительный анализ течения и исходов травматической болезни мозга между относительно изолированными клиническими формами, а также сочетанием двух и трёх форм тяжёлой ЧМТ. Подтверждено, что ассоциировано с наихудшим прогнозом восстановления ДАП. Высокая частота встречаемости (около 47%) смешанных клинических форм обосновывает необходимость их выделения как отдельной категории ввиду их значимого влияния на прогноз.

Обращено внимание на значение сроков перевода пациента из первичного стационара в специализированный. Показано, что поздний перевод приводил к менее благоприятному исходу и увеличению длительности пребывания в ОРИТ.

Глава 5. «СТРУКТУРНЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ЧМТ»

В рамках исследования проведён анализ корреляции между анатомическими повреждениями глубинных структур мозга при ДАП. Полученные данные подтверждают ключевую роль повреждения стволовых и таламических структур в патогенезе травматической комы. Показано, что суммарная оценка баллов по клинической шкале FOUR (Full Outline of UnResponsiveness) и МРТ-классификации структурных изменений по Н.Е. Захаровой может служить эффективным инструментом для прогнозирования риска развития длительных нарушений сознания.

Глава 6. «НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ РЕТИКУЛЯРНОЙ ФОРМАЦИИ СТВОЛА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ЧМТ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ».

Данная глава посвящена разработанной впервые в России методики нейровизуализации волокон ретикулярной формации с использованием двух основных алгоритмов МРТ: CSD-HARDI и ДК-МРТ.

В главе подробно исследованы параметры МРТ ретикулярной формации на обширной выборке пациентов с ЧМТ различной степени тяжести, выполнен их сравнительный анализ с показателями в сопоставимой по полу и возрасту контрольной группе здоровых добровольцев.

Данные трактографии ретикулярной формации в области локализации холинергических ядер (педикулопонтинного, PPN, и латеродорсального тегментального, LDT, ядер) на уровне верхних отделов моста подтверждают вовлеченность данных структур в поддержание уровня сознания. Установлена корреляция средней величины фракционной анизотропии (ФА) волокон ретикулярной формации с продолжительностью бессознательного состояния и степенью восстановления сознания. В остром периоде минимальные значения ФА наблюдались у пациентов с продолжительным (более 28 суток) отсутствием сознания и, соответственно, неблагоприятными исходами по шкале исходов Глазго — 1–2 балла. Это указывает на потенциальную применимость количественной оценки ФА волокон ретикулярной формации для прогнозирования риска развития длительных нарушений сознания после тяжелой ЧМТ.

Глава 7. «МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ СТВОЛА МОЗГА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ЧМТ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ»

Глава посвящена исследованию прогностической значимости данных магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) ствола головного мозга, в частности центральной покрывной области, у пациентов с ЧМТ различной степени тяжести. В ходе работы были получены и проанализированы значения ключевых метаболических соотношений (креатин – Cr, холин – Cho, комплекс глутамат/глутамин – Glx, N-ацетиласпартат – NAA) в указанной области среднего мозга у контрольной группы здоровых добровольцев и пациентов с ЧМТ.

Глава 8. В главе «ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ТРАВМЫ МОЗГА» представлены результаты исследования роли полиморфизмов трёх генов — аполипопротеина E (*APOE*), рецептора аденозина A1 (*ADORA1*) и интерлейкина-1 β (*IL1B*) — при черепно-мозговой травме (ЧМТ). Особое внимание уделено гену *ADORA1*, который ранее не являлся предметом детального изучения в контексте ЧМТ.

Выявлены важные прогностические взаимосвязи для генов, регулирующих нейровоспаление и нейротрансмиссию. Полиморфизм гена *ADORA1* был ассоциирован с отдалёнными исходами травмы мозга, а полиморфизм гена *IL1B* - с риском развития хронических нарушений сознания, посттравматической эпилепсии.

Глава 9. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ЭКСАЙТОТОКСИЧНОСТИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ТРАВМЫ

В данной главе приведены результаты анализа динамики сывороточных уровней аутоантител (IgG) к глутаматным рецепторам: NMDA-типа (NR2ab), AMPA-типа (AMPAab) и каинатного типа (KARab).

Глава 10. посвящена актуальной проблеме разработки прогностических моделей для исходов среднетяжелой и тяжелой ЧМТ. В рамках данной работы изучалось прогнозирование следующих ключевых исходов: результат по бинарной шкале исходов Глазго через 6 месяцев после травмы (благоприятный и неблагоприятный), вероятность выхода из бессознательного состояния через 1 месяц после травмы и риск развития гидроцефалии, требующей нейрохирургического вмешательства.

Ключевым преимуществом разработанных моделей явилось комплексное использование разнородных данных: интервальных показателей (длительности комы, бессознательного состояния, ИВЛ, периодов нестабильной гемодинамики и внутричерепной гипертензии); динамических показателей (минимальных и максимальных значений ШКГ, концентрации гемоглобина, СОЭ и С-реактивного белка за острый период; структурные и функциональные данные (оценка по шкале дисфункции ствола мозга и градация структурных повреждений по данным КТ и МРТ).

Интеграция указанных параметров позволила создать инструмент для высокоточной оценки исхода ЧМТ через 6 месяцев, вероятности восстановления сознания в течение первого месяца и риска формирования послеоперационной гидроцефалии, требующей шунтирования.

Диссертационное исследование представляет собой успешный пример реализации комплексного современного подхода к проблеме прогнозирования при ЧМТ.

В заключении диссертационной работы обсуждены итоги исследования, научная достоверность которых не вызывает сомнений. Все выводы и положения работы являются обоснованными и достоверными.

Выводы диссертации, сформулированные в строгом научном стиле, непосредственно следуют из решённых задач. Разработанные на их основе практические рекомендации пригодны для применения в нейрохирургической практике.

Автореферат хорошо оформлен, его содержание полностью соответствует диссертации и точно передает ее основные научные результаты.

Замечания к работе

Диссертационное исследование отличается высоким научным уровнем и методологической обоснованностью, не имеет существенных содержательных недостатков. При ознакомлении с детально изложенными результатами возникли отдельные вопросы к соискателю:

1. Согласно четвертому выводу «Рекомендуется для прогнозирования развития продолжительных нарушений сознания при диффузном аксональном повреждении мозга произвести оценку по шкале FOUR (менее 6 баллов) и МРТ-градации повреждений мозга по Н.Е. Захаровой (более 6 баллов)». *Каков уровень доказательности этого положения?*

2. Почему выделение в отдельную категорию смешанной клинической формы касается только тяжелой ЧМТ. Какая классификация использовалась при оценке тяжести повреждения?

3. В выводах есть указание, что при оценке эффективности лечения пациентов с целью избежания неблагоприятного исхода необходимо ориентироваться на следующие показатели: длительность ИВЛ менее 28 суток, **ВЧГ менее 7 суток**, оценка по шкале СДС менее 4 баллов, длительность комы менее 14 суток, степень повреждения мозга по КТ-классификации Маршала до 3 баллов. Может быть здесь речь идет не столько о лечении, сколько о самом (благоприятном) прогнозе ТЧМТ, и как продолжительная ВЧГ без указания его значения

4. Относительно предикторов развития посттравматической эпилепсии - могут ли они быть внедрены в рутинную практику и использоваться для раннего назначения противосудорожных препаратов с целью профилактики развития посттравматических судорог.

Заключение

Таким образом, диссертация Александровой Евгении Владимировны на тему «Прогнозирование течения и исходов черепно-мозговой травмы на основе комплексного клинико-нейровизуализационного и молекулярно-генетического анализа структурно-функциональных нарушений», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.10. Нейрохирургия, 3.1.24. Неврология, является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы – повышение эффективности прогнозирования течения и исходов социально значимого заболевания - черепно-мозговой травмы, которая имеет существенное значение как для нейрохирургии, так и для неврологии. Данная работа соответствует критериям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (ред. от 16.10.2024), а её автор, Александрова Е.В., достоин присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.10. Нейрохирургия, 3.1.24. Неврология.

Официальный оппонент:
доктор медицинских наук
(3.1.10. Нейрохирургия, медицинские науки),
руководитель отдела нейрохирургии и нейротравмы
ГБУЗ «НИИ НДХиТ – Клиника доктора Рошала»



Семенова Жанна Борисовна

 2025 г.

Подпись д.м.н. Семеновой Ж.Б. заверяю:

Ученый секретарь
ГБУЗ «НИИ НДХиТ – Клиника доктора Рошала»



Сологуб Эльмира Абдулкадировна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии – Клиника доктора Рошала» Департамента здравоохранения города Москвы
119180, г. Москва, ул. Большая Полянка, д. 22
roshal.ndht@zdrav.mos.ru; <https://doctor-roshal.ru/>