

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук Ивановой Натальи Евгеньевны 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

Тема диссертационной работы, посвященная проблеме прогнозирования течения и исходов черепно-мозговой травмы, является одной из наиболее актуальных и сложных задач современной медицины, нейронаук и общественного здравоохранения. ЧМТ — ведущая причина смерти и инвалидизации среди лиц молодого и среднего трудоспособного возраста, а также значимая проблема у пожилых (падения) и детей. Это глобальная эпидемия немедицинского происхождения. Ее значимость обусловлена не только постоянным ростом травматизма в последние время, но и комплексом медицинских, социальных, экономических факторов и новых научных данных, связанных с развитием медицинской науки и технологий.

Прямые затраты на лечение, реабилитацию и непрямые потери из-за утраты трудоспособности пострадавших и их родственников, осуществляющих уход, колоссальны. Точный прогноз позволяет оптимизировать расходы, направляя ресурсы более адресно. Сложность проблемы заключается в клинической неоднородности самой ЧМТ, что обуславливает необходимость индивидуализации лечения. В частности, прогностические модели важны для врачей при определении степени агрессивности терапии, информировании родственников и планировании дальнейших этапов помощи, а в ряде других стран - оценке целесообразности продолжения сложного и дорогостоящего лечения в безнадежных ситуациях (этические вопросы).

Раннее прогнозирование когнитивных, двигательных и психоэмоциональных последствий (посттравматическая эпилепсия, нарушений сознания) позволяет планировать реабилитацию (начать раннюю целенаправленную реабилитацию) и распределение ресурсов (потребность в реабилитационных койках, специалистах (нейропсихологи, логопеды, физиотерапевты), технических средствах), ориентировать семью на долгосрочный уход и социальную адаптацию.

Появление новых биомаркеров сыворотки крови, методов нейровизуализации (МРТ с диффузионной тензорной трактографией, функциональная МРТ, МР-спектроскопия, гемо-режимы МРТ), развитие и распространение методов нейромониторинга (внутричерепного давления, мозгового кровотока, метаболизма) требует интеграции этих данных в прогностические модели для повышения их точности.

Эра персонализированной медицины диктует актуальность перехода от общих шкал (например, Шкалы комы Глазго) к индивидуальному прогнозу с учетом генетических предикторов (гены аполипопротеина Е, воспалительных цитокинов и др.), возраста, преморбидного фона и данных мультимодального мониторинга.

Современный искусственный интеллект и машинное обучение позволяют на новом уровне производить обработку больших массивов гетерогенных данных и открывают новые возможности для создания прогностических систем.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационное исследование имеет классическую структуру и выполнено на достаточном объеме клинического материала. Основу исследования составили результаты лечения 460 пациентов с черепно-мозговой травмой различной степени тяжести, проходивших лечение в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко.

Научные положения и выводы, представленные в диссертации, имеют высокую степень обоснованности благодаря применению современных методов

диагностики, статистического анализа с использованием методов математического моделирования и машинного обучения. В информационную аналитическо-статистическую базу интегрированы различные ранговые, количественные и номинативные переменные на каждого пациента.

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 аналогичных зарубежных прогностических калькуляторов подтверждает эффективность предложенных прогностических моделей. Применение комплексного подхода, включающего клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования, делает выводы диссертационного исследования обоснованными и практически значимыми.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Диссертационная работа представляет собой крупное (460 наблюдений) одноцентровое проспективное когортное исследование, выполненное на стыке клинических и фундаментальных дисциплин (неврологии, нейрохирургии, нейрорентгенологии, нейрохимии и генетики) с использованием новейших клинико-инструментальных методик. В исследование включено 460 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет, из которых 334 (72,6%) пациента с тяжелой, 67 (14,6%) - со среднетяжелой и 59 (12,8%) - с легкой ЧМТ.

Впервые на большом репрезентативном материале проведено исследование, в основу которого положено сопоставление клинических данных, качественных и количественных показателей современных методов нейровизуализации и результатов молекулярно-генетического анализа пациентов с черепно-мозговой травмой.

Проведенное комплексное исследование вносит существенный вклад в персонализацию помощи пациентам с черепно-мозговой травмой, предоставляя

новые, объективные инструменты для прогнозирования и планирования. Разработана неврологическая шкала оценки дисфункции ствола мозга, которая легла в основу представленных прогностических моделей исходов ЧМТ. Прогнозирование длительного бессознательного состояния имеет важное практическое значение для планирования ранней реабилитации, позволяет своевременно включить в работу методы сенсорной стимуляции, профилактики контрактур, подготовить программу когнитивного восстановления.

Впервые разработана методика МРТ-трактографии ретикулярной формации ствола мозга — центральной структуры, поддерживающей сознание. Это имеет важное значение для объективизации анатомического субстрата сознания и позволит индивидуализировать структурные причины нарушения уровня сознания при ЧМТ и делать долгосрочный прогноз восстановления высших психических функций.

Оценка генетических факторов позволяет выделить группу пациентов с вероятностью развития отсроченных осложнений (в частности, посттравматических пароксизмальных состояний) и проводить таким пациентам динамическое наблюдение, учитывать риски при планировании реабилитационной программы и информировать заранее родственников.

В работе также показано значение оценки в плазме крови молекулярных биомаркеров процессов эксайтотоксичности для прогнозирования неблагоприятного исхода ЧМТ, прогрессирования латеральной дислокации и развития вторичной ишемии мозга, что может иметь важное значение для своевременной коррекции терапии.

В результате работы созданы интегральные прогностические модели (исхода, выхода из бессознательного состояния, развития посттравматической гидроцефалии) на основе динамических клинико-инструментальных данных с использованием с использованием многофакторного медико-математического статистического моделирования и машинного обучения. Данные модели будут способствовать более рациональному планированию этапов лечения, длительности госпитализации, оценить степень реабилитационного потенциала.

Данное исследование предоставляет анализ комплекса инструментов — от клинической шкалы, современных методов нейровизуализации, молекулярно-генетических маркеров до компьютерных алгоритмов с использованием искусственного интеллекта. Их применение позволит приблизиться к формированию индивидуального прогноза восстановления после ЧМТ и повысить качество оказания медицинской помощи и результативность реабилитации.

Полнота изложения основных результатов диссертации в печати

По материалам диссертации опубликовано 40 печатных работ, которые полностью отражают 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 (№2016150481 (080971) от 25.01.2017), 1 – монография, 9 - глав монографий; 3 – в виде статей и тезисов в материалах съездов, конференций и конгрессов.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Диссертация Александровой Е.В. написана в традиционном стиле, изложена на 383 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы «материал и методы», восьми глав собственного исследовательского материала, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. В конце каждой главы содержится резюме, что облегчает восприятие большого объема изложенного материала. Диссертация иллюстрирована 69 рисунками и 93 таблицами. Список литературы содержит 524 работы, из них 104 отечественных и 420 зарубежных источников.

В разделе «Введение» автор обосновывает актуальность изучаемой проблемы, подчеркивает, что в настоящее время продолжает возрастать медико-социальная и экономическая значимость черепно-мозговой травмы, сохраняются трудности прогнозирования ее течения и исходов. На основании четко обозначенной актуальности, новизны, теоретической и практической значимости,

ясно сформулирована цель работы. Задачи исследования логически следуют из поставленной цели. Также в данном разделе представлены положения, выносимые на защиту.

В 1-й главе («Обзор литературы») – автор достаточно подробно описывает современные представления о терминологии и классификации ЧМТ, известные факторы прогнозирования течения и исходов ЧМТ, в том числе роль методов нейровизуализации, генетических и молекулярных биомаркеров, а также дает характеристику основным существующим прогностическим моделям при ЧМТ.

Из текста литературного обзора также следует важность и целесообразность настоящего исследования. Глава написана хорошим литературным языком с четкой структурной подачей материала.

Во 2-й главе «ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ, МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ» - описываются обследованные группы пациентов, здоровых добровольцев и методы проведенного исследования. В главе подробно изложен дизайн исследования, сформулированы критерии включения, невключения и исключения пациентов, описан принцип постановки диагноза, дана характеристика клинических групп пациентов с ЧМТ различной степени тяжести, в том числе распределение пациентов согласно существующей классификации ЧМТ. Подробно описан неврологический статус пациентов, методы нейровизуализации, лабораторной диагностики, нейромониторинга. В заключении описаны методы статистической обработки данных. Глава достаточно иллюстрирована, замечаний по ней нет.

3-я глава «КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИЙ СТВОЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ЧМТ» посвящена роли неврологического осмотра в остром периоде ЧМТ для прогнозирования течения и исходов ЧМТ. Ценность данного раздела заключается в разработке и определении клинической значимости шкалы оценки степени дисфункции ствола головного мозга у пациентов острого периода ЧМТ. Показано ее преимущество перед другими шкалами (FOUR, ШКТГ, Питтсбург, шкалой Шахновича) по степени

корреляции с ШИГ через 6 и 12 месяцев, CRS-R через 3 месяца, длительности посткоматозного бессознательного состояния и ВЧГ. Приведены количественные характеристики показателей течения и исхода тяжелой ЧМТ в зависимости от величины размера зрачков и их реактивности. С помощью модели бинарной логистической регрессии выявлены клинические предикторы, оказывающие наибольшее влияние на исход тяжелой и среднетяжелой ЧМТ по ШИГ через 6 месяцев. Глава достаточно иллюстрирована, замечаний по ней нет.

4-я глава «ОБЩИЕ НЕМОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ЧМТ» посвящена анализу влияния немодифицируемых факторов (пола, возраста, механизма, локализации, характера травмы и др.) на показатели течения и исхода ЧМТ. В данной главе приведены количественные оценки влияния половозрастных характеристик на показатели течения и исходов ЧМТ. Интересен полученный результат о различном влиянии на течение и исход ЧМТ среди женщин и мужчин разных возрастных групп.

5-я глава «СТРУКТУРНЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ЧМТ» посвящена сравнительному анализу наличия и характера изменений на МРТ при ЧМТ различной степени тяжести, анализу основных клинических формы тяжелой ЧМТ, выделенных на основе клинической картины и результатов МРТ, отдельно проанализированы пациенты со смешанными клиническими формами повреждения головного мозга. При ДАП проведен анализ влияния локализации повреждений глубинных структур (областей ствола, подкорковых структур) на исход и течение травматической болезни мозга. Показано, что важное прогностическое значение имеет выделение при тяжелой ЧМТ смешанных, т.е. состоящих из двух или трех клинических форм травмы (ушиб мозга, диффузное аксональное повреждение и сдавление оболочечной гематомой), при которых выделить преимущественную форму не представляется возможным. Как и в предыдущей главе, данные приводятся очень подробно, все они статистически обработаны. Замечаний к главе нет.

6-я глава «НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ РЕТИКУЛЯРНОЙ ФОРМАЦИИ СТВОЛА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ЧМТ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ»

посвящена разработке методики визуализации тонких пересекающихся волокон ретикулярной формации у здоровых добровольцев и пациентов с ЧМТ различной степени тяжести. В работе показано, что визуализация волокон ретикулярной формации моста имеет наибольшее значение для прогнозирования восстановления сознания. Важно отметить, что в нашей стране это первая работа по визуализации волокон ретикулярной формации ствола.

7-я глава «МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ СТВОЛА МОЗГА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ ЧМТ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ» посвящена изучению роли показателей МР-спектроскопии центральной покрывной области. В частности, показано, что для прогнозирования благоприятного/неблагоприятного исхода через 12 месяцев после тяжелой ЧМТ имеет значение оценка соотношения NAA/Cr, выраженность диффузного аксонального повреждения головного мозга коррелирует с уровнем Glx/Cr, степень тяжести ЧМТ – с уровнем Cho/Cr в период 16-40 суток с помощью 3D-MRS на уровне среднего мозга. Глава очень подробно иллюстрирована, в целом замечаний к ней нет.

8-я глава «ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ТРАВМЫ МОЗГА» посвящена изучению роли генетических полиморфизмов трех генов (APO-E, рецептора аденозина A1, IL-1B), причем, ген рецептора аденозина A1 ранее не был так подробно изучен при ЧМТ.

В заключении представлено обсуждение полученных результатов. Достоверность проведенных исследований и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений.

Выводы диссертации написаны в научном стиле, обоснованы, достоверны и полностью вытекают из поставленных задач. Практические рекомендации сформулированы на основании результатов, рекомендуются к использованию в нейрохирургических отделениях.

Аннотация полностью отражает основные результаты диссертационной работы, хорошо оформлен, а его содержание соответствует тексту диссертации.

Замечания к работе

В целом, диссертация выполнена на высоком научном уровне, принципиальных замечаний к работе нет. Несмотря на подробное и тщательное изложение результатов работы, сформировался ряд вопросов к диссертанту, а именно:

1. В исследовании было установлено, что женский пол и молодой возраст ассоциированы с неблагоприятным исходом травмы, однако по данным литературы встречаются противоположные результаты. Чем Вы можете это объяснить?

2. Чем вы можете объяснить, что при ДАП реже развивалась посттравматическая эпилепсия (в среднем на 20%), в остром периоде травмы реже проводились нейрохирургические операции (в среднем на 60%), а в отдаленном периоде - ликворосунтирующие операции (на 10%)?

3. Как влияет повреждение центральной покрывочной области среднего мозга на изменение метаболитов при МР-спектроскопии, было ли это изучено и учтено?

4. Почему была выбрана область локализации холинергических ядер ретикулярной формации в данной работе? Проводилась ли визуализация волокон ретикулярной формации других областей ствола?

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
(3.1.24. Неврология, медицинские науки),
профессор, заведующий научным отделом
Российского научно-исследовательского
нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова - филиала
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

« 22 » _____ декабря _____ 2025 г.

Иванова Наталья Евгеньевна

Подпись д.м.н., профессора Ивановой Н.Е. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор



Недошивин Александр Олегович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, тел. +7 (812) 702-51-91
e-mail: fmrc@almazovcentre.ru сайт: <https://www.almazovcentre.ru>