

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой неврологии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Федина Анатолия Ивановича на диссертацию Селяниной Наталии Васильевны «Патогенетические механизмы формирования очаговых и нейродинамических нарушений в остром и отдаленном периодах ушиба головного мозга», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Актуальность избранной темы диссертации

Актуальность диссертационного исследования не вызывает сомнения вследствие высокой частоты встречаемости черепно-мозговой травмы (ЧМТ) легкой и средней степени тяжести, а также значительного процента ее последствий, приводящих к ограничению трудоспособности и снижению качества жизни. Наличие неудовлетворительных результатов исходов ушибов головного мозга (УГМ) легкой и средней степеней тяжести определяют целесообразность создания унифицированного подхода к решению проблемы лечения этих пострадавших в различные периоды травматической болезни головного мозга, определяя научное, практическое и социально-экономическое значение диссертационного исследования.

С развитием молекулярной биологии и нейрхимии в последние десятилетия углубились познания о сущности вторичных патогенетических нарушений, происходящих на клеточном и субклеточном уровнях. Известно, что в ответ на повреждение в головном мозге инициируются в первую очередь процессы воспаления, являющиеся ключевой реакцией на травму. Несмотря на то, что воспаление рассматривается в качестве главного механизма санации очага повреждения, оно может привести к избыточному выделению его медиаторов и развития гиперергических клеточных реакций, что в свою очередь вызывает и усиливает ишемию и апоптоз клеток мозга. Клинико-иммунологические исследования легкой ЧМТ подтвердили

активацию иммунной системы в виде избыточного синтеза провоспалительных цитокинов. Доказано, что нейромедиаторы могут изменять метаболическую и функциональную активность лимфоидных клеток. Клинико-лабораторные исследования последних лет показывают значение серотонина как нейротрансмиттера, участвующего в реализации различных физиологических и поведенческих функций, однако научно обоснованные взгляды на роль указанного медиатора при черепно-мозговой травме являются противоречивыми. Одновременно с повреждающими факторами в ответ на травму в нервной ткани индуцируются процессы нейропротекции и нейрорегенерации, в которых одну из основных ролей играют эндогенные нейротрофические факторы. Именно с активностью указанных факторов связаны процессы нейропластичности, нейропротекции и восстановления утраченных функций.

Работа Н. В. Селяниной направлена на углубление представлений о патогенезе черепно-мозговой травмы, разработку эффективных подходов для прогнозирования ее исходов, определение группы риска по клиническим и лабораторным показателям с последующим выбором методов лечения, что и определяет актуальность исследования, его фундаментальное научно-теоретическое и практическое значение.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Личный вклад автора.

Целью работы Н. В. Селяниной явилось изучение роли молекулярных механизмов (цитокинов, серотонина и нейротрофических факторов) в патогенезе формирования, прогнозирования и коррекции очаговых и нейродинамических нарушений у больных ушибом головного мозга легкой и средней степени тяжести. Задачи исследования связаны с изучением содержания про- и противовоспалительных цитокинов сыворотки крови и ликвора, определением количественного содержания серотонина в сыворотке крови и в ликворе. Помимо этого, изучалось содержание нейротрофических факторов (мозгового нейротрофического фактора - МНТФ,

фактора роста нервов - ФРН) в сыворотке крови больных и их связь с неврологическими и нейропсихологическими проявлениями ЧМТ. В работе оценивалась эффективность нейротрофической терапии препаратом «Церебролизин» в остром периоде ушиба головного мозга средней степени тяжести для коррекции когнитивных нарушений и активации восстановительных процессов мозгового повреждения. В катамнезе изучался неврологический, психовегетативный, когнитивный статус больных в сопоставлении с уровнем серотонина, цитокинов и нейротрофических факторов острого периода пострадавших от черепно-мозговой травмы.

В работе представлены данные комплексного обследования 150 пациентов в остром периоде ЧМТ легкой и средней степени тяжести в возрасте от 18 до 64 лет (112 мужчин и 38 женщин). Все пациенты были разделены на 3 группы: ушиб головного мозга легкой степени тяжести (УГМЛ) - 40 человек, ушиб головного мозга средней степени тяжести (УГМС) - 80 больных; в группу сравнения вошли 30 человек с сотрясением головного мозга. Всем пострадавшим в остром периоде проводилось клиническое неврологическое обследование, тщательное психометрическое тестирование и оценка качества жизни, когнитивных нарушений, лучевая и инструментальная диагностика. 90 больным в остром периоде ЧМТ проведено количественное определение сывороточного серотонина, 60 больным гуморальных нейротрофических факторов (МНТФ, ФРН), цитокинов (интерлейкин-10, фактор некроза опухоли) сыворотки крови. У 30 пациентов с ушибом головного мозга исследовалось количественное содержание серотонина, вышеуказанных цитокинов в ликворе.

Лабораторные исследования проводилось методом иммуноферментного анализа. Автор проводил динамический мониторинг психоневрологического статуса и комплекса лабораторных показателей в процессе базовой терапии и при включении в лечение препарата «Церебролизин». В работе грамотно использованы статистические критерии и подходы к обработке полученного материала. Автором установлены коррелятивные взаимоотношения между

показателями нейродинамического функционирования нервной системы и данными иммуноферментного анализа, что является важным в понимании межсистемных отношений при черепно-мозговой травме. Достоверность полученных результатов исследования подтверждено статистическим анализом.

Личный вклад автора заключается в качественном анализе современного состояния вопроса клиники, диагностики, особенностей течения и исходов ушибов головного мозга легкой и средней степени тяжести, а также проведении комплексного обследования, анкетирования и интерпретации результатов по шкалам 150 пострадавших закрытой ЧМТ в остром и отдаленном периодах. Самостоятельно проведен статистический анализ всей полученной информации и научное обобщение результатов, сформулированы научная концепция, выводы, практические рекомендации. Самостоятельно подготовлены материалы к публикации. Автором представлена и доказана научная концепция формирования дизрегуляторных когнитивных и психовегетативных нарушений при ЧМТ легкой и средней степени тяжести, обусловленных молекулярным нейрохимическим дисбалансом нейроиммунотрофических взаимодействий.

Достоверность и научная новизна положений и выводов диссертационной работы

Адекватные цели и задачи, современные методы исследования, достаточное количество наблюдений, качественная статистическая обработка материала позволяют считать результаты и выводы диссертационной работы Н.В.Селяниной обоснованными и достоверными.

Научная новизна работы заключается в разработке системы комплексной диагностики и прогнозирования развития психоэмоциональных и когнитивных нарушений, унифицированного подхода к лечению больных с ушибами головного мозга легкой и средней степени тяжести. Планирование программы восстановительного лечения пострадавших с использованием разработок автора по применению церебролизина позволяет улучшить

результаты лечения больных с различными вариантами течения черепно-мозговой травмы. Автором выявлено, что когнитивные нарушения дизрегуляторного типа в остром и отдаленном периоде ЧМТ легкой и средней степени тяжести клинически более выражены при локализации очагов повреждения мозга в лобной и височной долях. При этом они сочетаются с низким количественным содержанием мозгового нейротрофического фактора, степенью неврологических проявлений, депрессией и личностной тревогой. Количественный анализ содержания серотонина в сыворотке крови и ликворе у пострадавших средней степени тяжести выявил их корреляционную зависимость, что доказывает взаимодействие церебрального и периферического циркулирующего звена серотониновой системы при травматическом повреждении головного мозга. Прямо пропорциональные соотношения содержания серотонина и интерлейкина-10 позволяют рассматривать серотонин в контексте сопряженности с противовоспалительным звеном иммунной защиты головного мозга. На основании полученных результатов можно констатировать, что в остром периоде ушиба головного мозга серотонин сыворотки крови положительно влияет на психический статус, а ликворный - на физическое функционирование. Исследование нейротрофических факторов в остром периоде ЧМТ выявило снижение МНТФ по сравнению со здоровыми, которое зависело от степени тяжести полученной травмы. Статистически значимое снижение МНТФ отмечалось только при ушибе головного мозга средней степени тяжести, тогда как уровень фактора роста нервов был отличен от контрольных цифр уже при легком контузионном повреждении и не зависел от степени тяжести ЧМТ. Корреляционный анализ по шкалам выявил наибольшее влияние МНТФ на когнитивные функции, уровень депрессии и качество жизни. Тем самым клинически подтвердилось влияние количественного содержания МНТФ на нейродинамические процессы в остром периоде ушиба головного мозга. Помимо этого, оказалось, что уровень МНТФ сопряжен с количественным

содержанием серотонина ликвора, что продемонстрировало прямую взаимосвязь влияния серотониновой системы на нейротрофические процессы при ЧМТ.

Заслуживающим внимания оказался факт зависимости гуморального содержания серотонина и МНТФ в контрольной группе здоровых волонтеров. У всех больных после проведенной терапии повысилось содержание МНТФ сыворотки крови, в среднем практически сравнявшись со здоровыми лицами. Количественное содержание МНТФ в остром периоде ЗЧМТ может выступать маркером прогноза когнитивных и эмоциональных нейродинамических расстройств у больных с ушибами головного мозга и способности их к восстановлению повседневной активности в отдаленном периоде после травмы.

Оценка практической значимости диссертации

(аргументированный вывод о решении актуальной научной / прикладной проблемы / задачи)

В работе обоснована необходимость проведения психометрического тестирования, исследования серотонина, цитокинов и нейротрофических факторов периферической крови в остром периоде ЧМТ легкой и средней степени тяжести для предикции развития нейродинамических нарушений в отдаленном периоде. Доказано, что исследование качества жизни больных УГМ легкой и средней степени тяжести в остром периоде по модифицированному автором опроснику «MOS SF-36» помогает прогнозировать негативную или позитивную установку самооценки физической и психической составляющей своего состояния в будущем.

В качестве прогнозирования развития когнитивных нарушений и депрессии в отдаленном периоде ЧМТ возможно использования объективного определения количественного содержания МНТФ сыворотки крови. При содержании нейротрофического фактора мозга ниже 600 пг/мл имелся высокий риск развития лобной дисфункции в отдаленном периоде.

Консервативная терапия с включением нейротрофического препарата Церебролизин повышает количественное содержание мозгового нейротрофического фактора, что коррелирует с улучшением когнитивных и эмоционально-вегетативных функций, ускоряя восстановительные процессы, как в остром, так и в отдаленном периоде ЧМТ, что положительно отражается на различных составляющих качества жизни.

Диссертация Н.В.Селяниной построена традиционно. Состоит из введения, обзора литературы, данных об используемых методах исследования, 6 глав, посвященных собственным материалам исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературных источников включает 345 публикаций, из которых 148 – отечественных, 197 – зарубежных.

Диссертация написана хорошим литературным языком, легко читается. Статистическая обработка материала проведена корректно. Полученные результаты наглядно представлены в виде графиков и диаграмм. Выводы по работе соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации обоснованы. Диссертация интересна для широкого круга специалистов, занимающихся проблемами черепно-мозговой травмы (неврологов, нейрохирургов, травматологов, реабилитологов).

Полнота публикаций по теме диссертации

По теме диссертации Н.В.Селяниной опубликованы 49 научных работ, из них 15 статей в изданиях, рекомендованных ВАК. Материалы работы представлены на научных съездах и конференциях. Имеется 2 патента РФ на изобретение, справка о приоритете изобретения, рационализаторское предложение.

Достоинства и недостатки диссертации по содержанию и оформлению. Возможные области внедрения диссертации и перспективы. Мнение о научной работе соискателя в целом

В диссертационной работе Н.В.Селяниной «Патогенетические механизмы формирования очаговых и нейродинамических нарушений в

остром и отдаленном периодах ушиба головного мозга» решена крупная проблема неврологии. На основе нейрохимических процессов раскрыты некоторые существенные патогенетические звенья формирования клинических неврологических, психоэмоциональных, когнитивных нарушений в различные периоды ЧМТ легкой и средней степени тяжести. Работа содержит научную новизну и практическую значимость, связанные с диагностикой, прогнозированием и лечением различных вариантов церебральной патологии у пострадавших с ушибом головного мозга легкой и средней степени тяжести.

Положения диссертационного исследования следует использовать в работе нейрохирургических, неврологических и травматологических стационаров, амбулаторной службы. Данные диссертации требуют включения в учебный процесс по проблеме черепно-мозговой травмы.

При ознакомлении с диссертацией возникли вопросы дискуссионного характера:

1. На основании каких клинических критериев различался ушиб головного мозга легкой степени от сотрясения головного мозга, представленного в группе сравнения?
2. Почему в работе были исключены пациенты с тяжелым ушибом головного мозга? Если под наблюдением таковые имелись, то какие были у них нейрохимические показатели?

Заключение

Диссертация Н.В. Селяниной «Патогенетические механизмы формирования очаговых и нейродинамических нарушений в остром и отдаленном периодах ушиба головного мозга», выполненная при участии научного консультанта, профессора Ю.В. Каракуловой, является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение крупной проблемы в неврологии, раскрывающей существенные патогенетические звенья патогенеза черепно-мозговой травмы. Диссертационное исследование отличается разработкой

системы комплексной диагностики, лечения и прогнозирования развития осложнений при ушибе головного мозга легкой и средней степени тяжести.

Диссертационная работа Н.В.Селяниной «Патогенетические механизмы формирования очаговых и нейродинамических нарушений в остром и отдаленном периодах ушиба головного мозга» соответствует требованиям, изложенным в п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а диссертант заслуживает искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Официальный оппонент:

Федин Анатолий Иванович
Доктор медицинских наук, профессор

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования «Российский научно-
исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Кафедра неврологии факультета дополнительного профессионального
образования, заведующий кафедрой
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1
Тел. +7(495)434-14-22, e-mail: rsmu@rsmu.ru

03.05.2015 г.

Подпись заведующего кафедрой неврологии,
профессора Федина А.И. заверяю.

Ученый секретарь ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова
Минздрава России
доктор биологических наук, профессор



А.Г. Максина