

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации Авакяна Гагика Норайровича на диссертационную работу Евдокимовой Татьяны Павловны «Когнитивные функции после операций на внутренних сонных артериях (проспективное исследование)», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности «14.01.11 - нервные болезни».

Актуальность темы выполненной работы

Определяется медико-социальной значимостью цереброваскулярных заболеваний. Ишемический инсульт – одна из ведущих причин инвалидности и смертности населения страны. В настоящее время наряду с медикаментозным лечением операции на сонных артериях (эндартерэктомия, ангиопластика) убедительно доказали эффективность в отношении предупреждения нарушений мозгового кровообращения. Большое внимание в последние годы также уделяется состоянию когнитивных функций, которые оказывают существенное влияние на качество и прогноз жизни больного. Проспективные исследования состояния когнитивных функций после операций при атеросклеротических стенозах внутренних сонных артерий немногочисленны и противоречивы. Это связано как с различиями в способе оперативного вмешательства, так и вариативной длительностью наблюдения, использованием разных нейропсихологических тестов, отличиями наблюдаемых пациентов по возрасту, анамнезу цереброваскулярных нарушений, исходной тяжести нарушений когнитивных функций. Полагают, что улучшение перфузии головного мозга и прекращение артерио-артериальной микроэмболии могут содействовать позитивным изменениям когнитивного статуса после операций на брахиоцефальных артериях.

В то же время факт повреждения головного мозга вследствие интраоперационной микроэмболии предположительно может приводить к когнитивной дисфункции в послеоперационном периоде. Помимо асимптомных постпроцедуральных церебральных ишемических очагов (чаще обнаруживаемых после каротидного стентирования) рассматривают ряд других факторов, предположительно способных влиять на динамику когнитивных функций в послеоперационном периоде: глобальная анестезия (в случае каротидной эндалтерэктомии), возраст, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета и т.д. Однако роль этих факторов окончательно не установлена. Ввиду высокой распространенности умеренных когнитивных нарушений в популяции в среднем возрасте, что является предиктором деменции в возрасте более зрелом, изучение факторов, влияющих на состояние когнитивных функций у больных, подвергшихся реконструкции каротидного бассейна представляется актуальной проблемой. С расширением применения хирургических методов лечения стенозов внутренних сонных артерий, состояние когнитивных функций привлекает внимание как важный аспект эффективности и безопасности оперативных вмешательств.

Цель диссертационного исследования состояла в оценке когнитивных функций в динамике и установлении факторов, влияющих на их изменения после операций на внутренних сонных артериях.

Таким образом, актуальность темы, её практическая и теоретическая значимость не вызывают сомнений.

Достоверность и новизна результатов работы

Впервые детально изучены когнитивные функции больных с множественным стенозирующим атеросклерозом брахиоцефальных артерий. Показано, что все пациенты, нуждающиеся в хирургическом лечении стеноза внутренних сонных артерий, имеют легкие или умеренные нарушения когнитивных функций, в основном, в виде снижения кратковременной и оперативной памяти, внимания и беглости речи. Установлено, что изменения когнитивных функций после операций на внутренних сонных артериях имеют

разнонаправленный характер. В первые 6 месяцев у половины больных имеет место транзиторное улучшение когнитивных функций, тогда как у 13% когнитивные функции в эти сроки ухудшаются. Через 9 месяцев, в основном, наблюдается возврат показателей когнитивных функций к исходному (дооперационному) уровню.

Проведено изучение факторов, влияющих на состояние когнитивных функций больных после операций на внутренних сонных артериях. Продемонстрировано, что у пациентов 60 лет и моложе на протяжении всего периода наблюдения имеет место положительная динамика когнитивных функций в виде улучшения внимания и памяти.

Впервые установлено, что наличие мультифокального атеросклероза, ишемической болезни сердца, сахарного диабета ассоциируется с транзиторным ухудшением когнитивных функций в первые 6 месяцев после операций на внутренних сонных артериях.

Впервые выполнено изучение влияния асимптомных постпроцедуральных церебральных ишемических очагов на когнитивные функции с учетом их количества и времени, прошедшего после операции. Показано, что наличие множественных асимптомных постпроцедуральных церебральных ишемических очагов коррелирует с ухудшением когнитивных функций через 6 - 9 месяцев после операций на внутренних сонных артериях.

Научная и практическая значимость работы

Проведенное исследование позволило рекомендовать применение метода когнитивных вызванных потенциалов Р300 для мониторинга и прогнозирования состояния когнитивных функций после операций на внутренних сонных артериях.

Определены факторы риска развития ухудшения когнитивных функций после операций на внутренних сонных артериях. К ним относятся: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и мультифокальный атеросклероз, что следует учитывать при планируемой операции.

Продемонстрировано, что хирургическое лечение стенозов внутренних сонных артерий не следует рассматривать как средство коррекции имеющихся

когнитивных расстройств у пациентов старше 60 лет с многососудистым поражением брахиоцефальных артерий.

Объем и структура диссертации

Диссертация написана в соответствии с современными требованиями с четким изложением материала. Работа представлена на 161 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных лиц и методов исследования, 2 глав, отражающих собственные исследования, обсуждения полученных результатов, выводов и библиографического указателя, содержащего 27 отечественных и 152 зарубежных источников. Диссертация содержит 14 таблиц и иллюстрирована 62 рисунками.

Обзор литературы базируется на современных литературных источниках, в нем в полной мере отражено понимание диссертантом анализируемой проблемы. Обзор рубрифицирован в соответствии с задачами, решаемыми в диссертационной работе. В частности, детально анализируются особенности обоих видов оперативного лечения стенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий (каротидной эндартерэктомии и каротидного стентирования). Освещается ряд факторов, предположительно влияющих на динамику когнитивных функций после операций на брахиоцефальных артериях. Также указываются особенности и ограничения цитируемых исследований, такие как различная длительность наблюдения, использование разных нейропсихологических тестов, отличия наблюдаемых пациентов по возрасту, анамнезу цереброваскулярных нарушений, исходной тяжести нарушений когнитивных функций. Приведены теории, объясняющие патогенетические основы динамики когнитивных функций после операций на брахиоцефальных артериях. Приведено обоснование перспективности изучения когнитивных функций после данных операций, что подчеркивает актуальность и необходимость данной работы.

Для достижения цели, поставленной в диссертационном исследовании, выбраны адекватные диагностические и исследовательские методики и объект

исследования. Работа представляет собой оригинальное научное исследование, в котором автором проанализирован значительный по объему материал.

Диссертационная работа основана на анализе результатов проспективного исследования 90 пациентов, подвергшихся операциям на внутренних сонных артериях (каротидной эндартерэктомии и каротидному стентированию). В соответствии с задачами работы в исследование включались больные, имевшие стенозирующий атеросклероз внутренних сонных артерий. Критерии невключения в исследование объясняются особенностями нейрофизиологических и нейропсихологических методик данного исследования.

Диссертационная работа содержит подробное описание состояния пациентов на момент включения в исследование (до планируемой операции), включая подробные анамнестические сведения (о перенесенных острых сердечно-сосудистых событиях, сопутствующей патологии и т.д.), детальное исследование артериального русла (с помощью ультразвуковых и лучевых методик), данные нейровизуализации. Изложен базисный когнитивный статус, изученный с помощью когнитивных вызванных потенциалов P300 и нейропсихологического обследования, что позволяет оценить имеющиеся когнитивные нарушения у пациентов со стенозирующим атеросклерозом брахиоцефальных артерий. Описан протокол наблюдения за пациентами - в виде 3х кратных послеоперационных визитов, для выполнения нейрофизиологического исследования и нейропсихологической оценки когнитивных функций в динамике. Важной особенностью работы является оптимальная коррекция терапии в случае необходимости на протяжении всего периода наблюдения, которая составила 9 месяцев, а также оценка приверженности к ней.

Важная роль в выполненном исследовании принадлежит математическим методам обработки полученных результатов. В работе использован комплекс современных методов статистической обработки данных, соответствующий поставленным задачам. При нормальном распределении признака результаты описаны в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). При распределении признака, отличном от нормального, данные представлены как медиана значений и межквартильный интервал [Me (25%; 75%)]. Для проверки гипотезы о различии несвязанных выборок (групп больных) использованы Mann-

Whitney U-test, t-test. Изменения признака в динамике оценивали с помощью Wilcoxon matched pairs test. Для выявления связи признаков применялся непараметрический корреляционный анализ (γ). Применение современных программ для статистической обработки полученных результатов исследования позволило выявить независимые прогностические факторы и обеспечило достоверность сделанных выводов.

Таким образом, использование перечисленных методов исследования обосновано и строго подчинено цели и задачам исследования.

В 3 и 4 главах подробно изложены результаты проспективного исследования. Анализ исходных данных показал, что все включенные в исследование пациенты имели легкие и умеренные нарушения когнитивных функций, в основном касающиеся памяти и внимания. В динамике при исследовании когнитивных вызванных потенциалов P300, а также при оценке по шкале MMSE у половины больных было выявлено улучшение когнитивных функций к 3 и 6 месяцам после операции. Однако через 9 месяцев отмеченные позитивные сдвиги возвращаются к исходному (дооперационному) уровню.

В дальнейшем, для уточнения потенциальной роли важнейших факторов, сопряженных с риском ухудшения когнитивных функций после операций на внутренних сонных артериях, был выполнен сопоставительный анализ. Следует отметить, что исходно группы больных (по исследуемым факторам) не различались по наличию ишемической болезни сердца, сахарному диабету, тяжести и длительности артериальной гипертензии, анамнезу ранее перенесенных нарушений мозгового кровообращения, выраженности и распространенности атеросклероза брахиоцефальных артерий, оценке когнитивных функций по шкале MMSE. Было продемонстрировано, что у пациентов 60 лет и моложе на протяжении 9 месяцев проспективного наблюдения отмечена позитивная динамика когнитивных функций в виде улучшения внимания и памяти. Наличие нарушений мозгового кровообращения в анамнезе не сопряжено с послеоперационным когнитивным ухудшением. Наличие мультифокального атеросклероза, сахарного диабета и ишемической болезни сердца ассоциируются с транзиторным ухудшением когнитивных функций в первые 3-6 месяцев после операций на внутренних сонных

артериях. Асимптомные постпроцедуральные церебральные ишемические очаги при магнитно-резонансной томографии в режиме диффузионно-взвешенных изображений в 1-е сутки после операции выявлены у 33% больных, в том числе у 19% - подвергшихся каротидной эндартерэктомии и у 38% - после каротидной ангиопластики со стентированием. В целом, существенного влияния на динамику когнитивных функций после операций на внутренних сонных артериях они не оказали. Однако при детальном анализе их локализации, распространенности и латерализации выявлено, что множественные асимптомные постпроцедуральные церебральные ишемические очаги коррелируют с ухудшением когнитивных функций через 6 - 9 месяцев после операции. Также в ходе анализа результатов данного исследования продемонстрировано, что хирургическое лечение атеросклеротических стенозов внутренних сонных артерий не сопровождается стойким ухудшением когнитивных функций, при этом динамика когнитивных функций не зависит от типа и стороны оперативного вмешательства.

Для выявления других факторов, влияющих на когнитивные функции после операций на внутренних сонных артериях (глава 4) был выполнен непараметрический корреляционный анализ (gamma). В результате среди факторов, негативно влияющих на динамику когнитивных функций после операций на внутренних сонных артериях, выделены: мультифокальный атеросклероз (в виде ишемической болезни сердца, атеросклероза артерий нижних конечностей), сахарный диабет, а также наличие множественных асимптомных постпроцедуральных церебральных ишемических очагов.

В разделе “Обсуждение полученных результатов” автор анализирует собственные данные в сопоставлении с данными литературы. Представление данных выполнено корректно и обоснованно.

Далее в работе следуют выводы, в которых в краткой форме отражена суть диссертации. Все пять выводов вытекают из результатов исследования.

Работа завершается практическими рекомендациями, согласно которым пациенты с мультифокальным атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом и множественными асимптомными постпроцедуральными

церебральными ишемическими очагами должны быть выделены в группу риска ухудшения когнитивных функций после операции на внутренних сонных артериях. Для мониторинга состояния когнитивных функций и определения прогноза их динамики в отдаленные сроки после каротидной эндартерэктомии и каротидного стентирования рекомендуется использовать метод когнитивных вызванных потенциалов.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

По материалам диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 3 - в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для размещения научных публикаций. Сделано 8 научных докладов.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Евдокимовой Т.П. соответствует основным положениям диссертации, в нем отражены актуальность темы, научная новизна, практическая значимость, основные результаты и их обсуждение, выводы и практические рекомендации.

Замечания

Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Диссертация Евдокимовой Т.П. «Когнитивные функции после операций на внутренних сонных артериях (проспективное исследование)» является законченным научно-квалификационным исследованием, выполненным под руководством д.м.н. Л.А. Гераскиной и д.м.н., С.И. Скрылева. Совокупность сделанных и достоверно обоснованных автором научных положений, выводов и практических рекомендаций можно квалифицировать как новое важное решение актуальной задачи медицинской науки – определение влияния оперативного лечения стенозирующего атеросклероза внутренних сонных артерий на когнитивные функции и установление факторов риска их ухудшения, что имеет существенное значение для неврологии.

Работа Евдокимовой Т.П. по своей научной новизне, практической значимости, актуальности полученных результатов полностью удовлетворяет всем требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,
профессор кафедры неврологии,
нейрохирургии и медицинской генетики
ГБОУ ВПО "Российский национальный
исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова"

Министерства здравоохранения РФ



Авакян

Подпись доктора медицинских наук, профессора Г.Н. Авакяна

ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь

ГБОУ ВПО "Российский национальный
исследовательский медицинский университет имени Н.И.
Пирогова"
Министерства здравоохранения РФ

доктор биологических наук, профессор



А.Г. Максина