

ОТЗЫВ

официального оппонента, д.м.н., доцента Солодова Александра Анатольевича, директора Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава РФ на диссертацию Михайлова Евгения Викторовича на тему «Состояние волемического статуса, мозгового кровотока и эндотелиальной дисфункции как предикторы течения ишемического инсульта в остром периоде», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) остается одной из главных причин инвалидизации и смертности во всем мире. За последние годы были достигнуты существенные успехи в диагностике и лечении таких пациентов, что позволило значимо улучшить клинко-неврологические исходы. Эффективно работает «сосудистая программа» в Российской Федерации. Разработаны оптимальные алгоритмы маршрутизации больных, консервативного, хирургического и интервенционного лечения. Большое внимание уделяют мерам профилактики заболевания, выявлению и устранению факторов риска нарушения мозгового кровообращения. Одним из важнейших этапов лечения является интенсивная терапия наиболее сложных пациентов, имеющих, массивное церебральное повреждение, находящихся в критическом состоянии. Среди всех случаев ОНМК, до 80% приходится на ишемический инсульт (ИИ). Ключевой особенностью таких пациентов является выраженная коморбидность и пожилой возраст, что дополнительно определяет тяжесть состояния. Как известно, ОНМК представляет собой крайнюю степень проявления поражения сердечно-сосудистой системы. Тяжесть состояния пациента в начале болезни зачастую может не отражать прогноз и дальнейшее течение заболевания. Актуальным является поиск оптимального и эффективного алгоритма оценки негативных детерминант пациента с использованием надежных и доступных методов диагностики. Обеспечение адекватной перфузии

и оксигенации головного мозга является ведущей задачей интенсивной терапии в остром периоде ишемического инсульта. Многие методы лечения, используемые для этих целей у реаниматологических больных, могут быть достаточно агрессивны и не должны быть применены ко всей когорте больных без объективных показаний. Для выбора оптимальной стратегии лечения большое значение имеет своевременное выявление факторов риска неблагоприятного течения заболевания. Корректное представление о вероятном исходе заболевания служит основой для персонализированного подхода в ведении пациентов, особенно с высокой вероятностью летального исхода.

Диссертационная работа Е.В. Михайлова представляется крайне актуальной, поскольку направлена на решение одной из важных задач современной медицины – повышение эффективности лечения пациентов с ИИ, находящихся в тяжелом или критическом состоянии. Комплексное изучение и выявление предикторов течения ИИ в остром периоде заболевания имеет большое практическое значение для здравоохранения, ведущее как к снижению инвалидизации, уровня летальности и частоты осложнений, связанных длительностью госпитализации, так и развитию повторных инсультов.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

Автором выполнено систематизированное исследование, посвященное изучению особенностей волемического статуса, мозгового кровотока и параметров эндотелиальной дисфункции (ЭД) для определения предикторов течения заболевания в остром периоде ИИ. Впервые автором объединены указанные выше составляющие для создания алгоритма прогнозирования клинико-неврологических исходов при различных подтипах ишемического инсульта. Впервые проведена оценка отклонений волемии в остром периоде ОНМК в зависимости от подтипа ИИ.

Показана информативность лабораторных (сывороточного уровня натрия и NT-proBNP) и инструментальных (ЭхоКГ) параметров для прогнозирования волемического статуса пациентов.

Впервые выявлены наиболее значимые показатели ухудшения интракраниального кровотока по данным доплерографии и их динамика в остром периоде инсульта. Доказано влияние волемических нарушений на интракраниальный кровоток, имеющее предиктивный характер.

Автором было продемонстрировано, что нарушение волемического статуса, увеличение тромбогенности сосудистой стенки на фоне ее воспаления, дислипидемии являются взаимосвязанными факторами, ухудшающими интракраниальный кровоток и влияющими на тяжесть неврологического дефицита у пациентов с ИИ в остром периоде.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное исследование вносит значимый вклад в области изучения предикторов течения и исхода ИИ в остром периоде заболевания, определяющих прогноз и тактику лечения реанимационных пациентов. В работе продемонстрирована подробная характеристика пациентов с ИИ с использованием актуальных шкал и методов оценки состояния больного. Описаны характерные особенности таких пациентов. Автором показана значимость клинического, лабораторного и инструментального обследования пациентов с ИИ. На основании полученных результатов предложен алгоритм определения подтипа и модели течения ОНМК по ишемическому типу. Разработанные модели прогнозирования клинического развития ИИ в остром периоде могут быть использованы в лечении пациентов с ОНМК в различных центрах и клиниках, занимающихся терапией таких пациентов. Автором предложены рекомендации для клинического использования: определены оптимальные показатели для оценки состояния волемического статуса, интракраниального кровотока и ЭД (с указанием временных интервалов). Проведенное исследование расширяет информацию о состоянии такой сложной группы пациентов с ишемическим инсультом, обращает внимание на поражение сердечно-сосудистой системы, требующий адекватной и своевременной коррекции при помощи методов интенсивной терапии. Внедрение результатов

исследования Е.В. Михайлова потенциально может повысить эффективность диагностики и оказания специализированной медицинской помощи больным с ИИ.

СТЕПЕНЬ ОБОСНОВАННОСТИ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ДИССЕРТАЦИИ

Каждая из сформулированных автором задач обоснована теоретически и логично вытекает из цели исследования. Диссертантом проведено проспективное обследование 51 пациента с ИИ в остром периоде, а также ретроспективный анализ 135 историй болезни пациентом с основным диагнозом ИИ. Подобранные группы сравнения сопоставимы по основным антропометрическим и клиническим параметрам. Объем выборки полностью соответствует задачам исследования и требованиям статистической значимости. Достоверность результатов не вызывает сомнений, что обусловлено большим количеством клинических наблюдений пациентов в проспективной и ретроспективной частях исследования, корректным разделением на группы.

Диссертационная работа выполнена на основании применения высокотехнологичных клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики. Методы статистического анализа, использованные в исследовании, являются проверенными и обеспечивают высокую достоверность результатов. Особую ценность исследования имеет применение факторного и регрессионного анализа клинических, лабораторных и инструментальных показателей, отражающих состояния пациента.

Результаты диссертационного исследования представлены на научных конференциях с международным участием и внедрены в практическую деятельность отделений анестезиологии и реанимации.

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ И ОФОРМЛЕНИЯ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Диссертационная работа Михайлова Е.В. изложена на 206 страницах машинописного текста. Работа включает введение, обзор литературы, описание клинического материала и методов исследования, результаты собственного исследования, обсуждение полученных результатов, заключение с выводами и практическими рекомендациями, список литературы. Иллюстративный материал диссертации представлен 51 таблицей. Библиографический список насчитывает 355 источников, из них 144 отечественных и 211 зарубежных. Оформление работы соответствует требованиям ВАК.

Во введении автор обосновал выбор темы, ее актуальность, сформулировал цель и задачи, подчеркнул научную новизну и практическую значимость исследования, а также перечислил выносимые на защиту положения.

Первая глава представляет собой обзор литературы, в котором автор обобщает современное представление о патогенезе, предикторах течения и клинико-неврологических исходов ИИ. Глава занимает большую часть от общего объема диссертации, некоторые компоненты этого раздела можно было опустить, ввиду их широкой известности. Тем не менее, автором приведен анализ данных о нарушении механизмов регуляции баланса жидкости и электролитов у пациентов, в остром периоде ИИ. Особое внимание уделено состоянию экстра- и интракраниального мозгового кровотока: в обзоре систематизированы исследования о состоянии мозгового кровотока в условиях острого ишемического повреждения мозга, которые свидетельствуют о неоднозначности полученных результатов ввиду различных факторов. Проведен анализ результатов исследований, посвященных лабораторным параметрам тромбогенности сосудистого эндотелия в качестве предикторов течения и исходов острого ИИ. Отмечены преимущества и недостатки методов оценки предикторов течения ИИ в остром периоде.

Во *второй главе* представлены материалы и методы, использованные при проведении исследования. Хорошо отражен дизайн исследования, с подробным описанием критериев включения/не включения пациентов в исследование. Суммарно обследовано большое количество пациентов с ишемическим типом нарушения мозгового кровообращения, из них 51 – в проспективной части исследования, 135 – в ретроспективной части, а также обследовали 20 «практически здоровых» добровольцев. Все пациенты были с острым церебральным повреждением. Большую часть главы занимает подробная характеристика обследованных пациентов, что, несомненно, украшает работу, так как отражает фундаментальный подход к исследованию, а также несет большой информационный потенциал для анализа состояния пациентов с ИИ в остром периоде заболевания. Дополнительно автор представил описание структуры терапии, которую проводили пациентам. Вся информация представлена в полном объеме для обеих групп пациентов (1 группа – проспективная часть, 2 группа – ретроспективная часть исследования). В подразделе главы, посвященной описанию методов исследования содержится множество стандартных таблиц (шкалы Ренкина, Ривермид, NIHSS и другие) для оценки пациентов, которые лучше было бы перенести в самый конец диссертации и выделить в отдельные приложения, чтобы не загромождать основной текст работы.

Третья глава содержит информацию о результатах собственных исследований. Первая часть посвящена оценке волевого статуса пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде заболевания. Автор приводит результаты обследования пациентов 1-й и 2-й групп в общем количестве и в сравнении с подразделами, классифицированными по подтипам инсульта. На основании полученных результатов сделаны вполне логичные заключения. Только один вопрос может иметь несколько иную от автора интерпретацию. На основании повышения концентрации маркера NT-proBNP и гипонатриемии автор делает уверенное заключение о состоянии гиперволемии у обследованных пациентов. Позднее подкрепляя утверждение увеличением конечно-

диастолического объема камер сердца по данным ЭХО-кардиографии. Однако, во-первых состоянии гиперволемии сложно реализовать с точки зрения патофизиологии, во-вторых - показатель NT-proBNP является маркером сердечной недостаточности и не отражает степень волемии. Изменение концентрации маркера в совокупности с увеличением КДО, снижением фракции выброса левого желудочка и, особенно, на фоне гипонатриемии в первую очередь могут быть проявлением стрессовой кардиомиопатии (синдром Такоцубо), характерной при остром церебральном повреждении. Волемический статус пациента при этом может быть различным. Более достоверная информация может быть получена на основании измерения степени коллабирования нижней полой вены при помощи УЗИ. Это показатель, к слову, был повышен до 50%, что может быть косвенным признаком гиповолемии на фоне сердечной недостаточности. Подраздел подкреплён хорошим клиническим примером, в котором автор подробно описал состояние пациента и какой тип течения заболевания происходил при соответствующих клинических и инструментальных изменениях.

Вторая часть главы посвящена оценке мозгового кровотока у обследованных пациентов. Большой объем информации может быть интересен для клиницистов, тем более, что интракраниальное обследование у больных с ОНМК по ишемическому типу осуществляют крайне редко. В основном все ограничиваются доплерографией брахиоцефальных артерий и вен. Автор закономерно выявил изменения кровотока, повышения резистивности интракраниальных сосудов, а полученные данные подкрепил вторым клиническим примером. Изменения скоростных показателей в мозговых артериях сохранялись и на 10-е сутки от начала исследования, что отражает длительный характер существующих изменений (сами по себе могли быть причиной ОНМК).

Интересным представляется третий раздел главы, в которой автор представил результаты оценки тромбогенности сосудистого эпителия пациентов. При лабораторном обследовании у пациентов на фоне

коморбидности выявлены значительные изменения, что может быть причиной не только атерогенности, но и повышенной тромбогенности, как неблагоприятного фактора развития и течения заболевания. Повышены были Д-димер, активность ффВ, фибриноген и С-РБ (с сохранением высоких значений и на 10-е сутки от начала исследования). Однако, повышении концентрации этих показателей может быть характерна для «нейровоспалению», что не противоречит утверждению, что эти факторы отражают тромбогенность (но несколько иной патогенез). Данная тенденция была отражена в клиническом примере №3, в котором представлена реальная клиническая ситуация с подробной информацией о результатах клинического, лабораторного и инструментального методов обследования.

Завершает главу подраздел, в котором автор представил факторный и регрессивный анализ полученных данных. Множество параметров было подвергнуто анализу. Результаты были положены в основу одного из выводов исследования.

Глава 4 посвящена обсуждению полученных результатов. Выделение такой главы является нестандартным решением, обычно такую информацию представляют в «Заключении». Но это не умаляет ценность представленного материала. Автор подводит итоги анализа полученных данных, закономерно приводит ко многим выводам и заключениям. Михайлов Е.В. сопоставляет результаты своего исследования с мировым опытом: отмечает, что его вывод об увеличении скоростей кровотока в исследуемых артериях на 10-е сутки согласуется с рядом работ, хотя в ряде других работ изменений скоростных параметров интракраниального кровотока не было зафиксировано. Автор рассуждает о возможных причинах расхождений, таких как: разные методические подходы, категории пациентов в отношении возраста, генеза ИИ, коморбидности. Тем не менее, диссертант аргументированно доказывает, что полученные им результаты надежны и имеют научную и практическую ценность.

Раздел «Заключение» очень краткий, ввиду описанных выше причин. Выводы логично вытекают из данных, полученных автором, полностью соответствуют поставленной цели и задачам, отражают содержание и основные положения диссертационной работы. Практические рекомендации лаконичны, но конкретны. Могут быть расширены и представлены в виде наглядного алгоритма, для удобства клиницистов.

Автореферат отражает основное содержание диссертации, ключевые положения и выводы, его оформление соответствует требованиям ВАК. Диссертационное исследование полностью соответствует паспорту специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология. По теме диссертации автором опубликовано 8 научных работ, включая 4 статьи в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования РФ.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Сформулированные в диссертационной работе выводы и практические рекомендации могут быть рекомендованы к практическому применению в отделениях анестезиологии и реанимации. Материалы диссертации могут быть рекомендованы к использованию в учебном процессе.

ЗАМЕЧАНИЯ ПО СОДЕРЖАНИЮ И ОФОРМЛЕНИЮ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работе нет и оценка ее положительная. В процессе изучения диссертационного исследования Е.В. Михайлова возникли вопросы для дискуссии во время публичной защиты:

1. По вашему мнению, какой из полученных (представленных) показателей (группы параметров) может иметь наибольшее значение для принятия решения о неблагоприятном течении ИИ и обосновать решение о проведении наиболее активной интенсивной терапии у данного больного?
2. С учетом повышенной тромбогенности у обследованных пациентов следует ли использовать какой-то особенный «агрессивный» протокол профилактики тромбозов (гепаринотерапия) или лечение следует проводить по традиционным подходам?
3. Как проводили коррекцию волемического статуса у обследованных пациентов с учетом выявленных изменений лабораторных показателей и результатов инструментального обследования?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Михайлова Евгения Викторовича на тему «Состояние волемического статуса, мозгового кровотока и эндотелиальной дисфункции как предикторы течения ишемического инсульта в остром периоде», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности - 3.1.12. Анестезиология и реаниматология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача по улучшению результатов реанимационного лечения пациентов с ишемическим инсультом посредством разработки моделей прогнозирования течения и исхода острого ИИ, в том числе и в зависимости от подтипа. Имеет большое значение для анестезиологии и реаниматологии.

Диссертационная работа Михайлова Евгения Викторовича по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов, полностью соответствует требованиям в пункте 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (С изменениями и дополнениями от

30.07.2014 № 723, от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 № 101, от 18.03.2023 № 415, от 26.10.2023 № 1786, от 25.01.2024 № 62, от 16.10.2024 № 1382), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиологии и реаниматологии.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, доцент,
директор Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

«06» февраля 2026 г.



А.А. Солодов

Подпись доктора медицинских наук, доцента А.А. Солодова, заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

«06» февраля 2026 г.



П.И. Раснер

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 127006, Москва, вн.тер.г.муниципальный округ Тверской, улица Долгоруковская, дом.4

Телефон: +7 (495) 609-67-00

Официальный сайт: <https://www.rosunimed.ru/>

E-mail: info@rosunimed.ru

Адрес: 119049 г. Москва, 4-й Добрынинский переулок, дом 1/9

Телефон: +7 (495) 959-88-00

E-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru