

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Солодова Александра Анатольевича на диссертационную работу Менгисту Эльяса Месфин **«Нарушения церебрального теплового баланса у пациентов с последствиями тяжелых повреждений головного мозга и их коррекция методом селективной краниocereбральной гипотермии»**, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Актуальность исследования

В последние десятилетия проблема пациентов с хроническими нарушениями сознания стала особенно популярной и сегодня является объектом активных научных исследований. Современные методы диагностики и лечения в интенсивной терапии сегодня позволяют многим таким пациентам преодолеть острую фазу тяжелых церебральных повреждений, однако прогноз по восстановлению сознания у таких пациентов остается неопределенным, отсутствуют подтвержденные эффективные методы воздействия, направленные на повышение уровня сознания, а результаты проведенных отечественных и зарубежных исследований пока не впечатляют. Определение дальнейшего прогноза и разработка стратегии лечения пациентов с хроническими нарушениями сознания требует мультидисциплинарный подход и совместные усилия специалистов различных областей. Таким образом, такие пациенты становятся не только значительной социальной, но и медико-экономической проблемой. Тяжелые

церебральные повреждения сопровождаются нарушениями температурного баланса, что существенно ухудшает течение и прогноз исхода заболевания. Структурная, функциональная и гемодинамическая неоднородность мозга лежит в основе его температурной гетерогенности, изменения которой могут свидетельствовать о развитии и тяжести патологического процесса. Клинически малоизвестно об аспектах процессов температурного регулирования в мозге, их физиологических и патологических изменениях, а также о механизмах, обеспечивающих церебральный тепловой баланс. Расстройства теплового баланса связаны с тяжестью повреждения головного мозга, а церебральная температура является важным индикатором его повреждения.

Таким образом, понимание фундаментальных аспектов терморегуляции мозга имеет ключевое значение для разработки безопасных, эффективных методов его коррекции, что подтверждает актуальность проведенной диссертационной работы. Исследование Менгисту Э.М. представляет большой научно-практический интерес, результаты которого можно применять в интенсивной терапии и реабилитации пациентов с острым повреждением головного мозга, в том числе при формировании хронического критического состояния.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Каждая из сформулированных автором задач обоснована теоретически и логично вытекает из цели исследования. Достоверность проведенных исследований и обоснованность научных положений работы подтверждены большим клиническим материалом. В исследование были включены 20

здоровых добровольцев и 111 пациентов с последствием тяжелых очаговых поражений ГМ с хроническим нарушением уровня сознания (ишемический или геморрагический инсульт, ЧМТ). Диссертационная работа выполнена на основании применения высокотехнологичных лабораторных и инструментальных методов диагностики, исследователи применяли сертифицированные и прошедшие апробацию отечественные разработки. Таким образом, автору удалось подробно изучить особенности церебрального термобаланса в норме, основные характеристики его изменений при хронических формах нарушения сознания у пациентов с последствиями тяжелых повреждений головного мозга, сформировать гипотезу, основанную на фундаментальных патофизиологических постулатах, а также разработать уникальную методику коррекции нарушения температурного баланса.

Методически точная статистическая обработка полученных данных была осуществлена с помощью специальных программ. Использованы необходимые статистические критерии для подтверждения достоверности полученных данных, выявления корреляционной зависимости, определения диагностической и прогностической ценности потенциального предиктора. Для оценки различия между малыми независимыми группами применяли U-критерий Манна-Уитни, для оценки различий между двумя зависимыми выборками применяли критерий Вилкоксона. При определении корреляционной связи рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (r). При значениях $r < 0,3$ корреляционную связь считали слабой, $0,3-0,69$ - умеренной, $> 0,75$ - сильной. Значения $p < 0,05$ принимались статистически значимыми.

Таким образом, можно заключить, что в исследование включено достаточное число пациентов, получивших современное обследование и лечение, позволяющее сформировать репрезентативные группы в зависимости от варианта течения и клинко-неврологического исхода заболевания,

которые были обработаны с помощью адекватных способов статистического анализа.

Все научные положения, выводы и практические рекомендации выполненного исследования убедительно аргументированы, логично вытекают из его содержания и основаны на результатах анализа собственного материала. Выводы соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Практические рекомендации изложены конкретно и могут служить в качестве руководства при маршрутизации и выбора стратегии лечения пациентов с коронавирусной инфекцией. Основные результаты и положения диссертационной работы могут быть использованы в лекционных курсах и практических занятиях по анестезиологии, реаниматологии, интенсивной терапии.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций

Автором впервые проведена детальная оценка инструментальных и лабораторных показателей, отражающих функцию мозга у пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии после церебрального повреждения. Впервые были исследованы особенности вариации температуры тела и коры больших полушарий у пациентов с хроническими формами нарушения сознания после тяжелых повреждений головного мозга. Впервые изучен профиль циркадных ритмов церебральной температуры, вариации температурной гетерогенности, а также дана оценка взаимосвязи нарушения церебрального температурного баланса и уровня сознания у пациентов с последствиями тяжелых повреждений головного мозга. В итоге разработана методика коррекции нарушения церебрального термобаланса и способ отслеживания ее эффективности с применением инструментального и лабораторного контроля.

Значимость для науки и практики

Результаты диссертационной работы Менгисту Э.М. представляют научный и практический интерес. Выполнена очередная попытка оценки функционирования головного мозга после церебральной катастрофы. Контроль температуры тела может быть эффективен не только в остром периоде повреждения головного мозга, но и на этапе отдаленной реабилитации у пациентов в хроническом критическом состоянии. На основании клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики исследован церебральный температурный баланс у пациентов с последствиями тяжелых повреждений головного мозга. По результатам исследования выявлено, что у данной категории пациентов имеются нарушения температурных вариаций, циркадных ритмов температуры головного мозга. Применение селективной краниocereбральной гипотермии способствует повышению эффективности проводимых комплексных реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление уровня сознания у пациентов с хроническими формами нарушения сознания за счет нормализации температурной гетерогенности и активации молекулярных механизмов формирования цитопротекторного фенотипа.

Проведенное исследование расширяет имеющиеся представления об патофизиологических процессах нарушения и восстановления уровня сознания у пациентов с последствиями тяжелых повреждений головного мозга. Таким образом, результаты этого исследования могут быть применены в учебном процессе на кафедрах патологической физиологии, анестезиологии и реаниматологии, спортивной медицины и медицинской реабилитации, а также в рамках циклов дополнительного профессионального образования.

Практические рекомендации, представленные в квалификационной работе, применяют на практике отделений реанимации и интенсивной

терапии. Положения диссертационного исследования используются для обучения ординаторов и аспирантов.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Основные результаты диссертационного исследования в достаточной степени были представлены и обсуждены на отечественных научно-практических конференциях. По теме диссертации опубликовано 10 работ, 5 статей в журналах, индексируемых в МБЦ WoS/Scopus для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Представленные публикации полностью отражают содержание и результаты работы.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом и недостатки работы

Диссертация изложена на 140 страницах, сконструирована в классическом стиле. Состоит из введения, обзора литературы, характеристики клинических наблюдений и методов исследования, главы собственных исследований, заключений, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, который содержит 180 источников. Текст диссертации включает 20 таблиц и 28 рисунков.

Обзор литературы занимает большой объем диссертационной работы, представлен на 44 листах. В разделе представлена современная информация о физиологии, термогенезе, тепловом балансе и функции головного мозга. Большое внимание уделено вопросам терапевтической гипотермии и ее нейропротекторным механизмам. Подробно описаны методы оценки

температуры головного мозга. Представлен обзор маркеров церебрального повреждения и апоптоза. Таким образом автор постепенно подводит нас к проблеме терморегуляции головного мозга у пациентов в отдаленном периоде церебрального повреждения.

Во второй главе представлены общая характеристика клинических наблюдений, методов диагностики и обследования пациентов, стратегий обследования, подробно изображен дизайн исследования диссертационной работы. Описаны критерии распределения пациентов по группам.

Третья глава включает в себя результаты собственных исследований автора. Глава разделена на доклинический и клинические этапы. Автором подтверждено, что для коры больших полушарий мозга характерна умеренная температурная гетерогенность, а также суточные колебания температуры с максимальным понижением в ночное время при наличии корреляционных связей средней силы с изменениями базальной температуры, что свидетельствует об относительной независимости регуляции церебрального и общего температурного баланса. У пациентов в хроническом критическом состоянии с низким уровнем сознания вариации температуры между симметричными отделами коры мозга тесно связаны, температурная гетерогенность снижена, а ритмические суточные колебания церебральной температуры отсутствуют. Вариации температуры тела и коры головного мозга в норме имеют циркадианную ритмичность с максимальным понижением в ночное время при умеренной температурной гетерогенности коры мозга. В норме для суточных вариаций температуры ГМ и тела характерно наличие связей средней силы, а у пациентов в ХКС связи отсутствуют. Автор приходит к обоснованному предположению об относительной независимости регуляции церебрального и общего температурного баланса в норме и при церебральных поражениях. В клинической части исследования были получены данные об эффективности терапевтической гипотермии в реабилитации пациентов в хроническом

критическом состоянии. Применение методики селективной краниocereбральной гипотермии при индукции гипотермии кожи головы до 3-7°C позволило понизить температуру КБП на 2,4-3,1°C при экспозиции холодового воздействия 120 минут. Индуцируемая гипотермия КБП привела к повышению молекулярных маркеров репарации и снижению маркера деструкции ЦНС. Сеансы селективной церебральной гипотермии способствовали увеличению температурной гетерогенности КБП, увеличению продукции молекулярных факторов репарации и уменьшению молекулярных маркеров повреждения, что сопровождается повышением уровня сознания у пациентов в ХКС. На основании результатов работы был разработан алгоритм применения селективной гипотермии у пациентов в хроническом критическом состоянии.

Заключение написано в хорошем стиле и полностью отражает суть работы и полученные результаты. Автор суммирует представленные ранее результаты, приводит краткий анализ полученных данных применительно к клинической ситуации. Принципиальных замечаний к работе нет. В тексте встречаются единичные стилистические ошибки, которые не влияют на восприятие материала. Значительно могло украсить диссертационную работу представление клинических случаев с конкретными результатами обследования и лечения пациентов в хроническом критическом состоянии.

В ходе изучения диссертации к автору возникло несколько вопросов:

1. Были ли зафиксированы какие-либо осложнения у пациентов или здоровых добровольцах на фоне применения терапевтической гипотермии?
2. Имеются ли результаты инструментального обследования пациентов до и после начала реабилитации с применением селективной церебральной гипотермии (например, МРТ или КТ головного мозга)?
3. Были ли зафиксированы случаи длительного расстройства системного метаболизма у обследованных пациентов (гипер-, гипометаболизм) по

результатам непрямой калориметрии? Происходило ли восстановление основного обмена после цикла проведенных процедур селективной церебральной гипотермии?

Содержание автореферата

Автореферат диссертации, подготовленный Менгисту Э.М., полностью соответствует основным положениям и выводам диссертации, имеет классическую структуру, содержит все основные положения и соответствует требованиям ВАК. Автореферат написан хорошим литературным языком, позволяет глубоко вникнуть в проблему и представить важность достигнутых результатов.

Заключение

Диссертационное исследование Менгисту Эльяса Месфин «Нарушения церебрального теплового баланса у пациентов с последствиями тяжелых повреждений головного мозга и их коррекция методом селективной краниocereбральной гипотермии» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится альтернативное решение научной задачи по изучению особенностей температурного баланса головного мозга у пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга, находящихся в хроническом критическом состоянии с длительным нарушением сознания и имеющее альтернативную научно-исследовательскую разработку методики коррекции нарушений церебрального термостатизма у пациентов с последствиями тяжелых церебральных повреждений.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п. 2.2 раздела II положения о присуждении ученых степеней в федеральном

государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Менгисту Эльяс Месфин, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология и 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Официальный оппонент:
заведующий кафедрой анестезиологии,
реаниматологии и интенсивной терапии
лечебного факультета ФГБОУ ВО
«Российский университет медицины» Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент
(специальность 14.01.20 – анестезиология
и реаниматология) Александр Анатольевич Солодов

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных
« 06 » сентября 2024 г.

Подпись д.м.н. Солодова Александра Анатольевича заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО
«Российский университет медицины» Минздрава России,
профессор, д.м.н.
Васюк Юрий Александрович

« 06 » сентября 2024 г.

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава РФ
127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4
Тел.: +7 (495) 609-67-00, факс. +7 (495) 637-94-56
E-mail: msmsu@msmsu.ru