

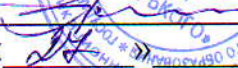
«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ГОО ВПО ДОННМУ

ИМ.М.ГОРЬКОГО

чл.-корр. НАМНУ, проф.

Г.А. Игнатенко

«» 2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**заседания Апробационного семинара
по специальности 14.01.11 – нервные болезни
при Диссертационном совете Д 01.026.06 при Государственной
образовательной организации высшего профессионального образования
«Донецкий национальный медицинский университет имени. М. Горького»
(далее ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО)**

Присутствующие:

1. *Председатель:* Статинова Елена Анатольевна, д.мед.н., профессор
2. *Секретарь:* Коценко Юлия Игоревна, к. мед. н., доцент

Члены Апробационного семинара:

3. Луцкий Игорь Степанович, д. мед. н., доцент (зам. председателя)
4. Евтушенко Станислав Константинович, д.мед.н., профессор
5. Сайко Дмитрий Юрьевич, д.мед.н., профессор
6. Максименко Оксана Леонидовна к.мед.н., доцент
7. Джоджуа Анзор Георгиевич, к.мед.н., профессор
8. Антонова Лариса Николаевна, к.мед.н., доцент

Диссертация на тему «Клинико-диагностическая характеристика и лечение позднего эпилептического синдрома у лиц, перенесших лёгкую черепно-мозговую травму» выполнена в ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» МЗ ЛНР.

В период подготовки диссертации соискатель Синявский Владимир Владимирович работал заведующим неврологическим отделением ГУ «Больница (с поликлиникой) МВД ЛНР».

В 1994 г. окончил Луганский медицинский институт по специальности «Лечебное дело».

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор **Мироненко Татьяна Васильевна**, заведующая кафедрой нервных болезней с нейрохирургией ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» МЗ ЛНР.

На основании доклада и обсуждения диссертации соискателя Синявского Владимира Владимировича члены апробационного семинара пришли к выводу:

Актуальность темы диссертации.

По данным ВОЗ, частота черепно-мозговой травмы (ЧМТ) составляет 1,8-5,4 случаев на 1000 населения и возрастает в среднем на 2% в год. ЧМТ составляют 30-50% в общей структуре травматизма. Лёгкая черепно-мозговая травма (ЛЧМТ) в общей структуре ЧМТ занимает до 80% (Лихтерман Л.Б., 2015, Потапов А.А., 2017, Van Der Horn H.J. и соавт., 2017, Lazar M.F., 2011). У больных различного возраста после ЛЧМТ в 50-60% наблюдений отмечаются разнообразные, даже инвалидизирующие последствия (Лихтерман Л.Б. и соавт., 2016, Соколова И.В., 2012, Хаузер В.А., 2018, Шишманиди А.К., 2018, Kaltiainen H. и соавт., 2019, Vosa P.E. и соавт., 2012).

Одним из наиболее тяжелых последствий ЧМТ является посттравматическая эпилепсия (ПЭ). ПЭ составляет до 20% в структуре симптоматических форм эпилепсии. Вероятность развития ПЭ колеблется в пределах от 1,9 до 37% и зависит от тяжести и характера травмы (Алексеев Ю.В., 2015, Гехт А.Б., 2012, Шагинян Г.Г., Зайцев О.С., 2010, Хаузер В.А., 2018, Черченко А.П., 2017, Englander J., 2003, Christensen J., 2015).

Велико и социально-экономическое значение последствий ЧМТ, оно обусловлено: 1) преимущественным поражением лиц в возрасте до 50 лет; 2) большим экономическим ущербом (около 2,5% в случаях и 6% в днях от всех заболеваний нервной системы с временной утратой трудоспособности); 3) как причина смертности и инвалидности у лиц молодого и среднего возраста, ЧМТ опережают сердечно-сосудистые и онкологические заболевания; 4) полное выздоровление после ЧМТ наступает лишь у 30-50% пострадавших; 5) ежегодно из общего числа впервые признанных инвалидами вследствие травм всех локализаций, свыше 35% составляют лица с последствиями ЧМТ (Одинак М.М. и соавт., 2012, Ярмухаметова М.Р., 2019, Ding K., 2016, Tieves, K.S., 2005). Всё это позволяет считать проблему актуальной.

В патогенезе отдалённых последствий ЧМТ ведущее место отводится дисфункции структур лимбико-ретикулярного комплекса, нарушению его регулирующих влияний на состояние энергетического обмена и внутримозговой гемодинамики (Гусев Е.И. и соавт., 2018, Живолупов С.А., 2009, Илиев Р.Т., Достаева Б.С., 2015, Котов А.С., 2019, Davis L., 2009, Yeh C.C. и соавт., 2013). Несомненным, но недостаточно изученным вопросом является выявление метаболических внутриклеточных маркеров, отражающих состояние окислительного фосфорилирования и свободнорадикального окисления

липидов, их роль в формировании прогрессирующих последствий ЛЧМТ и влияние на исходы клинического течения позднего эпилептического синдрома (ПЭС).

Ряд исследований свидетельствуют о значении гемодинамических внутримозговых нарушений в патофизиологических механизмах последствий ЧМТ (Баранич А.И. и соавт., 2018, Васильев И.А. и соавт., 2014, Карлов В.А. и соавт., 2011, Christensen J. и соавт., 2009, Lowenstein D.H., 2009). Однако связь патогенеза и клинической картины посттравматической эпилепсии с гемодинамическими и метаболическими изменениями головного мозга изучена недостаточно. Также ещё не нашло своего отражения в литературе определение конкретного патоморфологического субстрата в патогенезе посттравматической эпилепсии. Не достаточно изученными остаются и вопросы влияния триггерных факторов на клинику и течение позднего эпилептического синдрома (ПЭС). У пациентов с ПЭ в большинстве случаев отмечаются когнитивные нарушения, усиливающиеся при увеличении частоты эпилептических приступов. Длительный приём антиконвульсантов усугубляет когнитивный дефицит у таких пациентов (Одинак М.М. и соавт., 2012, Черевашенко, Л.А., 2011, Якубенко, Ю.В., 2015, Finsterer J., Scorza F.A., 2017). В этой связи целесообразно использование препаратов, обладающих мультимодальным действием: влияющих на нормализацию нейрометаболизма, коррекцию корково-подкорковых межполушарных взаимосвязей, профилактику и лечение когнитивных нарушений, достижение сбалансированности эпилептической и противоэпилептической систем к числу которых может быть отнесена комбинация кортексина и топамакса. Между тем, этот вопрос недостаточно полно изучен, что, по нашему мнению, обосновывает необходимость проведения настоящего исследования.

Степень достоверности и апробация результатов.

ПЭ является одной из актуальных проблем клинической неврологии вследствие значительной распространенности, трудностей диагностики на ранних этапах болезни и не всегда эффективного лечения. Отсутствие необходимых знаний сдерживает разработку профилактических мероприятий, диагностических и эффективных лечебных мероприятий, направленных на коррекцию факторов патогенеза ПЭ. В литературе представлена ограниченная и противоречивая информация о роли ЛЧМТ в развитии ПЭ, о значении метаболических внутриклеточных маркеров, отражающих состояние окислительного фосфорилирования и свободнорадикального окисления липидов, показателей мозговой гемодинамики на развитие и клинику ПЭС. Нет исследований и о влиянии комбинации кортексина с топамаксом на показатели метаболических процессов, гемодинамики, эпилептическую активность головного мозга. В этом контексте наше исследование представляется перспективным, поскольку позволяет расширить представления о прогнозировании, патогенезе и лечении ПЭ.

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, базируется на использовании современных методов исследований, достаточном

объеме материала, использовании методик, адекватных поставленным задачам и применении современных методов статистического анализа. Все исследования выполнены на качественном и метрологически проверенном оборудовании. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных и проверяемых фактах, которые согласуются с опубликованными данными. По итогам проверки первичной документации (акт проверки первичной документации от 10 сентября 2020 г.) установлено, что по характеру выборки, материалам и методам исследования, результаты являются достоверными.

Основные положения диссертации были изложены и обсуждены на заседаниях:

- Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, лечения и медицинской реабилитации в работе врача общей практики» (г. Луганск, 2016 г.);
- XIII Научно-практической конференции неврологов Северо-Западного федерального округа Российской Федерации с международным участием «Актуальные проблемы неврологии» (26-27.03.2020, г. Сыктывкар);
- Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (12-13.11.2020 г. Донецк);
- XVI Национальном конгрессе терапевтов с международным участием (17-19.11.2020, г. Москва);
- XIV научно-практической конференции неврологов Северо-Западного Федерального округа Российской Федерации с международным участием «Актуальные проблемы неврологии» (1-2 апреля 2021 г.Сыктывкар);
- заседаниях Луганского республиканского общества неврологов (2016-2020).

Полнота отображения материалов диссертации в публикациях.

По материалам диссертации опубликовано 6 работ в научных изданиях, рекомендуемых ВАК, 2 из которых - ВАК ДНР, РИНЦ РФ, 2 - ВАК РФ, РИНЦ РФ, одна – без соавторов, 2 – ВАК ЛНР, РИНЦ РФ, 1 – без соавторов, 3 тезисов.

Степень новизны полученных результатов.

Впервые на основании комплексной оценки вариантов клинического течения ПЭС создана репрезентативная выборка больных, предрасположенных к прогрессивному течению заболевания. Впервые на основании показателей транскраниального дуплексного сканирования установлены диагностические и патофизиологические характеристики состояния мозгового кровотока при ПЭС, на основании данных ЭЭГ систематизированы изменения электрической активности головного мозга, отражающие состояние компенсации и декомпенсации ПЭ. Впервые проанализирована связь особенностей энергетического обмена и СРОЛ с вариантами клинического течения посттравматической эпилепсии. Установлено, что неблагоприятное течение посттравматической эпилепсии сопровождается истощением запасов аденозин-три- и дифосфатов (АТФ и АДФ), активацией СРОЛ. Впервые с помощью нейровизуализационных методов подтверждено наличие прогрессирующего

атрофически-дегенеративного процесса в мозговой ткани, преимущественно лобно-височных областей и изменения ликворной системы при ПЭС, обусловленной ЛЧМТ. Выявлено преобладание парциальных моторных и генерализованных судорожных припадков у пациентов с ПЭС после перенесенной ЛЧМТ. Усовершенствована система комплексного лечения ПЭ на основании использования комбинации кортексина с топамаксом.

Личный вклад соискателя.

Диссертационная работа выполнена лично автором. Цель и задачи исследования сформулированы автором совместно с научным руководителем. Самостоятельно проанализирована литература по теме диссертации, проведен патентно-информационный поиск. Диссертантом совместно с научным руководителем разработана схема исследования. Соискатель самостоятельно осуществил подбор и рандомизацию больных в группы, провёл клинко-неврологическое и нейропсихологическое обследование пациентов, исследование их соматосенсорных реакций. Статистическая обработка и анализ результатов клинических, нейрофизиологических, нейровизуализационных и лабораторных исследований выполнен соискателем самостоятельно. Диссертантом самостоятельно написаны все разделы диссертации. Выводы и практические рекомендации сформулированы автором совместно с научным руководителем. В научных работах, опубликованных по материалам диссертации в соавторстве, соискателю принадлежала ведущая роль в формулировании задач, выполнении клинко-лабораторных и нейрофизиологических исследований, статистической обработке и анализе результатов. Диссертантом не были заимствованы результаты и идеи соавторов публикаций.

Результаты внедрения научных достижений в практику и их значимость для народного хозяйства.

По результатам диссертационного исследования было создано и внедрено в практическую деятельность учреждений здравоохранения ЛНР Информационное письмо о нововведении в системе здравоохранения №29/10/20 «Алгоритм диагностики и лечения посттравматической эпилепсии» /Мироненко Т.В., Синявский В.В., Федорковский С.А., Пустовой А.Ю./.

Результаты исследования внедрены в практику работы ряда лечебно-диагностических учреждений (неврологические отделения Республиканской клинической больницы ЛНР, больницы МВД ЛНР, ЦГМБ г. Свердловск, Луганской городской поликлиники №10), используются в лекционном курсе и при проведении практических занятий по теме «Нейротравматология» для студентов и слушателей ФПДО на кафедре нервных болезней и нейрохирургии ГУ «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», что подтверждено соответствующими актами внедрения.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры нервных болезней и нейрохирургии

Луганского государственного медицинского университета по теме «Особенности клинического течения, диагностики и реабилитации пострадавших от минно-взрывной травмы с повреждением головного мозга» (2016-2021), шифр регистрации НИР 0109U007290. Диссертант выполнил фрагмент научно-исследовательской работы, посвященной изучению клинко-диагностических критериев развития посттравматической эпилепсии у пациентов после лёгких черепно-мозговых травм. Тема диссертации и научный руководитель утверждены на заседании Ученого совета ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки», протокол №6 от 25.06.2020 г.

Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения и списка литературы. Работа содержит 25 таблиц и 11 рисунков. Список литературы включает 249 источников: 149 отечественных и 100 иностранных.

Во введении к диссертации отражены все требуемые положения – актуальность проблемы, цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, научная новизна работы, научно-теоретическое и научно-практическое значение работы, сведения об апробации и публикациях. В обзоре литературы приведены современные представления о патогенезе последствий ЧМТ. В настоящей диссертации изучено влияние триггерных факторов на развитие и течение посттравматической эпилепсии, проведен анализ изменения основных показателей мозговой гемодинамики, морфоструктурных изменений в ликворной системе и мозговой ткани, биоэлектрической активности головного мозга, изучено изменение показателей энергетического метаболизма, влияние активации свободно радикального окисления липидов на клиническое течение заболевания, приведено теоретическое обоснование и новое решение проблемы разработки клинко-диагностических критериев развития позднего эпилептического синдрома у пациентов, перенесших ЛЧМТ. В диссертации также изучено влияние комбинации препаратов кортексина с топамаксом на патогенез, клинику и нейрофизиологические показатели при ПЭ, что позволяет усовершенствовать лечение данного заболевания. Автореферат диссертационной работы полностью отражает основное содержание исследования. Существенных замечаний к проведенному исследованию нет.

Замечания:

В обзоре литературы не указаны эпидемиологические показатели распространенности в регионах с локальными военными конфликтами, особенно в ЛНР и ДНР. Не описаны причины исключения пациентов младше 25 и старше 55 лет, не описаны возможные влияния факторов риска развития симптоматической эпилепсии посттравматического генеза, не приведены варианты применяемых стандартизованных карт и таблиц при изучении исходного вегетативного тонуса. В названиях таблиц прослеживается несоответствие их содержанию, в том числе применяемые нейропсихологические шкалы имеют различные названия при описании и в

таблицах. Отсутствуют ссылки на актуальные источники применяемых методик. Не указано каким образом проводилось изучение периферических сосудов и на какие параметры обращали внимание. Результаты ЭКГ вносили в специально разработанный протокол с выделением их типов, однако, его описание отсутствует. Отмечен факт употребления алкоголя, как сопутствующее состояние возникновения ЧМТ, без описания динамического контроля в период наблюдения. Статистические методы, применяемы для описательной статистики, изложены достаточно кратко. Не описан принцип деления пациентов по возрасту, классификация ВОЗ не подходит в данном случае. Описывая эпилептический синдром указана полиморфность субъективной структуры пароксизмов, что противоречит терминологии классификации посттравматических эпилепсий. Также необходимо уточнить психиатрическую патологию, которую Вы трактуете как "неврозоподобные проявления", что также противоречит дальнейшему их описанию. При изучении результатов МРТ ГМ в работе описываются изменения ликворных путей и мозгового вещества без распространенности патологии и указывается плотность серого и белого веществ головного мозга в единицах Хаунсфилда, что абсурдно для МРТ-исследования. Целесообразно представить МРТ снимки и ЭЭГ паттерны у обследуемых в разных возрастных группах. Уточнить показатели нормы линейной скорости кровотока по церебральным артериям, в связи с их различиями в разных возрастных группах.

Лечение предложенной комбинацией препаратов проведено 71 пациенту без описания причин отбора данного контингента больных их общего количества испытуемых. А в контрольной в тексте не указывается количество испытуемых. Необходимо описать подробно схему терапии какой препарат, какая доза и когда было назначено, всем ли назначалась единообразная схема, течение какого времени происходило увеличение дозы препарата до целевых. Список литературы содержит менее половины источников за последние 5 лет.

Также в ходе ознакомления с диссертацией Синявского В.В. обнаружены некоторые стилистические погрешности и опечатки, которые не влияют на положительную научную ценность исследования. Указанный Вами шифр специальности не соответствует заявленному. Следует разделить понятия посттравматическая эпилепсия и эпилептический синдром с учетом симптоматического характера второго ли использовать только один из них. Предлагается применять термин перекисное окисление липидов, а не свободно радикальное окисление липидов с учетом их идентичности и преимущественном использовании первого в литературе. Необходимо усилить обоснование выбора кортексина его окислительными свойствами, учитывая выраженности окислительного стресса при позднем эпилептическом синдроме. Не понятно была ли попытка выделить корреляцию между активацией перекисного окисления липидов и дефицитом АТФ и АДФ, принимая во внимание, что эти процессы патогенетически взаимосвязаны.

Постановили:

Диссертационная работа Сиявский Владимир Владимирович на тему «Клинико-диагностическая характеристика и лечение позднего эпилептического синдрома у лиц, перенесших лёгкую черепно-мозговую травму» является законченным научным исследованием по актуальности, структуре, уровню научной новизны и практической значимости полностью соответствует шифру специальности 14.01.11 – Нервные болезни (медицинский науки) и отвечает требованиям п. 2.1 для соискателей ученой степени кандидата наук «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27 февраля 2015 года № 2-13 (в редакции 10 августа 2018 №10-45).

Автор диссертации заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки).

Диссертация Сиявского Владимира Владимировича на тему «Клинико-диагностическая характеристика и лечение позднего эпилептического синдрома у лиц, перенесших лёгкую черепно-мозговую травму» рекомендуется к рассмотрению в диссертационном совете Д 01.026.06.

Заключение принято на заседании Апробационного семинара по нервным болезням Диссертационного совета Д 01.026.06 ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО.

Присутствовало на заседании 8 человек.

Результаты голосования: «за» - 8 человек, «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 3 от 27 . 04 .2021 г.

Председатель
Апробационного семинара,
д.мед.н., профессор

Статинова Е.А.

Секретарь
Апробационного семинара
к.мед.н., доцент

Коценко Ю.И.