

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ТЕРАПИИ
И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»**

Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России)
101990, Москва, Петроверигский пер., 10 стр. 3
тел: (495) 623-86-36, факс: (495) 621-01-22
15.11.2024 № 01/01-763

на № _____

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения «Национальный
медицинский исследовательский
центр терапии и профилактической
медицины» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации,
академик РАН, д.м.н., профессор
Драпкина Оксана Михайловна



« 15 » ноября 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Молохоева Евгения Борисовича «Кардиоэмболический и атеротромботический ишемические инсульты: дифференциальный диагноз, стратегия лечения и прогнозирование исхода инвазивной терапии», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.1. Рентгенэндоваскулярная хирургия (медицинские науки)

Актуальность темы выполненной работы

На протяжении последних десятилетий инсульт является ведущей причиной инвалидности и второй по частоте причиной смерти в России и во многих странах мира. В половине случаев ишемический инсульт (ИИ) связан с острой окклюзией крупного церебрального сосуда, в два раза увеличивающие риск инвалидизации и смертности. Основными причинами окклюзии крупной церебральной артерии являются кардиоэмболии и атеротромбозы. Ожидаемое трехкратное увеличение количества кардиоэмболических церебральных инфарктов к 2050 году на фоне роста

распространённости мерцательной аритмии, по мнению ряда авторов, побуждает кардионеврологию искать наиболее эффективные методы профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Одной из ключевых и приоритетных целей программы по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями, начавшейся в 2018 году в рамках Национального проекта «Здравоохранение», является снижение смертности и увеличение продолжительности жизни населения Российской Федерации.

Особую значимость в достижении поставленных задач является применение высокоэффективных фармакоинвазивных методов реваскуляризации мозга. Применение активной тромболитической терапии при ИИ до настоящего времени было наиболее эффективным способом лечения. Однако острые окклюзии сосудов крупного калибра считаются в определенной степени невосприимчивыми к тромболизу, что побудило исследователей найти наиболее эффективный метод механической реканализации крупной церебральной артерии с помощью эндоваскулярных технологий.

Большинство выполненных исследований в настоящее время не рассматривают вопросы влияния кардиальной и сосудистой патологии на результативность эндоваскулярных вмешательств при ИИ. В отечественных научных обзорах не отражены основные результаты эндоваскулярного лечения инсульта с окклюзией крупного церебрального сосуда в условиях многопрофильного стационара. Отсутствуют современные принципы дифференцированного подхода к инвазивному лечению ИИ в условиях значительной разницы в патогенетических вариантах инсульта. Быстрое развитие эндоваскулярных технологий требуют формирования оптимального алгоритма лечебно-диагностических мероприятий для своевременного проведения экстренных операций, периоперационному ведению и ранней реабилитации больных.

Таким образом, необходим тщательный научный анализ результатов внедрения комплекса лечебно-диагностических мероприятий и

эндоваскулярных методов лечения ишемического инсульта, разработка методов прогнозирования исхода инсульта после операций, анализа эффективности и безопасности применения антитромботической терапии в периоперационном периоде и ранней реабилитации больных инсультом. Решению данной проблемы в современной медицине – анализ эффективности структуры оказания до- и внутригоспитальной медицинской помощи больным ишемическим инсультом с применением эндоваскулярных методов реваскуляризации мозга, стратификации факторов риска с разработкой методов прогнозирования исходов инсульта после эндоваскулярных тромбэктомий, а так же изучению эффективности инвазивной стратегии лечения ишемического инсульта посвящена диссертация Молохоева Е.Б., актуальность и научно-практическая значимость которой для медицинской науки и клинической практики в современных условиях не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна диссертационного исследования Молохоева Е.Б. не вызывает сомнений, подтверждается значимостью полученных в нём результатов для современной медицинской науки и клинической практики.

Впервые в отечественной практике проведен анализ разработанного алгоритма комплекса лечебно-диагностических мероприятий больным инсультом с внедрением эндоваскулярных методов реваскуляризации мозга. Для лечения инсультов в структуре многопрофильного стационара имеются: Центр скорой и неотложной медицинской помощи УДП РФ, стационарное отделение скорой медицинской помощи, отделение рентгенэндоваскулярной хирургии, отделение для больных с острым нарушением мозгового кровообращения с палатами интенсивной неврологии, отделение неврологической реабилитации. Созданный алгоритм скоординированной работы междисциплинарной команды специалистов позволил своевременно проводить лечебно-диагностические мероприятия и сократить время от

поступления больного инсультом в стационар до эндоваскулярного вмешательства.

Продемонстрированы преимущества механической тромбэктомии над медикаментозным лечением в снижении летальности и улучшения функционального восстановления больного инсультом. Показаны наиболее эффективные методы эндоваскулярной тромбэктомии с комбинированным применением аспирационного катетера со стент-ретриeverом и баллонным гайд-катетером. Комбинированные методы тромбэктомии позволяют достичь полной ревазуляризации мозга у 92,9% больных. Определена важность применения нейровизуализационных (перфузионных) методов лучевой диагностики для выполнения эндоваскулярной тромбэктомии «вне терапевтического окна», позволившие увеличить число больных с хорошими функциональными исходами. Впервые доказана значимость пользы и эффективности применения эндоваскулярных вмешательств у больных внутригоспитальным острым ИИ с острой окклюзией крупного церебрального сосуда, которые продемонстрировали хорошие клинические результаты в улучшении функционального исхода больных после операции.

Впервые дана оценка значимости клинико-инструментальных прогностических признаков исхода эндоваскулярных вмешательств при ИИ. На основе дискриминантного анализа получено решающее правило прогнозирования вероятного благоприятного и неблагоприятного исхода инсульта после эндоваскулярной тромбэктомии у пациентов с кардиоэмболическим и атеротромботическим подтипами инсульта, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью.

На основе математического моделирования разработан дифференцированный подход, выделяющих больных высокого риска смерти, что отражается в неотложности проведения операции и превентивных ранних лечебно-диагностических мероприятиях, направленных на борьбу с реперфузионными изменениями в мозге.

Доказано, что имплантации стентов в интра- и экстрацеребральные артерии в острейшем периоде инсульта показали пользу и относительную безопасность в достижении полной реваскуляризации мозга и хорошего функционального восстановления больных без увеличения частоты симптомного внутричерепного кровоизлияния.

Активный комплекс своевременных лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий направлен на улучшение функционального исхода, снижения количества осложнений, связанных с неподвижностью и сокращением срока пребывания больного в отделении блока интенсивной неврологии отделения нарушения мозгового кровообращения.

Значимость полученных автором диссертации результатов для развития медицинской науки и практики

Диссертационное исследование Молохоева Е.Б. имеет несомненное научное и практическое значение для развития знаний в области кардиологии, неврологии, эндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии.

Полученные данные указывают на важность продолжения разработки алгоритма оказания экстренной и неотложной медицинской помощи больным инсультом в условиях многопрофильного стационара с учётом имеющейся материально-технической базы клиники.

Проведенный анализ применения различных техник тромбэктомий показало наиболее эффективные методы реваскуляризации мозга, таких как – сочетанное применения аспирационных катетеров со стент-ретриeverами и баллонными гайд-катетерами, которые могут рассматриваться в качестве приоритетного метода операции у эндоваскулярных хирургов. Прямая реваскуляризация мозга проводимая в течении первых суток инсульта вне «терапевтического окна» на основании данных перфузионных нейровизуализационных исследований мозга увеличивает количество больных с хорошим функциональным исходом, что указывает на большую значимость неинвазивной нейровизуализации в диагностике и выработке тактики лечения. Механическая тромбэктомия должна рассматриваться в

первую очередь у больных внутригоспитальным острым ИИ с окклюзией крупного церебрального сосуда, ввиду её высокой эффективности в улучшении функционального исхода и снижении летальности.

Проведенный дифференциальный анализ расширяет понимание связи между имеющейся сердечно-сосудистой патологией у больных инсультом и клинической эффективностью эндоваскулярных вмешательств. Полученное решающее правило исхода инсульта после операции может служить основой для оптимизации тактики проведения эндоваскулярного вмешательства с учетом признаков, способствующих благоприятному или неблагоприятному исходу инсульта. Выявление подобных прогностических признаков позволяет оценить неотложность проводимых лечебно-диагностических мероприятий для больных высокого риска неблагоприятного исхода, начать раннюю превентивную терапию реперфузионных изменений в мозге после ревааскуляризации. Так же выявленные прогностические признаки могут применяться в продолжение изучения взаимосвязи нейрососудистой и кардиальных патологий в кардионеврологии.

Применение стентов в церебральных сосудах в острейшем периоде инсульта, что улучшает функциональное восстановление больного без увеличения риска развития симптомной геморрагической трансформации.

Продемонстрированные результаты ранней активизации больного после эндоваскулярных вмешательств позволят неврологам и реабилитологам значительно снизить риск развития осложнений, связанных с неподвижностью, улучшить функциональное восстановления без увеличения частоты неблагоприятных событий, сократить срок пребывания больного в блоке реанимации.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность результатов, полученных в диссертационном исследовании Молохоева Е.Б., подтверждена достаточным объёмом совокупной выборки, составившей 324 человек, из которых 191 больных

подверглись эндоваскулярным вмешательствам, наличием достаточного по продолжительности проспективного наблюдения при многоэтапном подходе и проведенной при помощи пакета программ Statistica 10 for Windows (Stat Soft Inc., USA) грамотной статистической обработки данных. Автором проанализированы 425 российских и зарубежных источников по изучаемой проблеме. Дизайн диссертационного исследования, методология и методы проведения отвечают всем требованиям, предъявляемым к научным работам.

Проверка диссертационного исследования с помощью программного комплекса «Эксперт.РАН» на полнотекстовой базе, включающей коллекции и модули поиска системы «Антиплагиат» показала, что оригинальный текст, за исключением корректных заимствований, в проверяемом документе составляет 89,67%, что соответствует высокой степени оригинальности.

В целом, следует подчеркнуть, что научное исследование было спланировано и проведено на высоком методическом уровне. Выдвигаемые научные положения, выводы, практические рекомендации достаточно обоснованы, соответствуют цели диссертации, поставленным задачам исследования, отображают главные итоги научного труда, содержат новые научные данные. Работа имеет важное значение и вносит значимый вклад в развитие, как теоретических основ, так и практических положений в области неврологии, кардиологии, эндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Молохоева Е.Б. рекомендуется внедрять в практику врачей неврологов, рентгенэндоваскулярных и сердечно-сосудистых хирургов, кардиологов, нейрохирургов.

Предложенные схемы маршрутизации больных инсультом и решающие правила исхода инсульта после эндоваскулярной тромбэктомии рекомендуются к внедрению в многопрофильных стационарах с высокой

терапевтической и хирургической активностью в лечении острой цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологий.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать при обучении ординаторов, аспирантов, в программах непрерывного медицинского образования для врачей терапевтических и хирургических специальностей, при повышении квалификации и профессиональной переподготовке специалистов в области неврологии, кардиологии, эндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии, терапии, профилактической медицины.

Основные положения результатов и выводов диссертационной работы Молохоева Е.Б. внедрены в научную и практическую деятельность ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента Российской Федерации; теоретические положения и практические результаты исследования включены в виде лекционного материала в учебные дисциплины на кафедре скорой медицинской помощи, неотложной и экстремальной медицины ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Структура диссертации, оценка ее содержания и завершенности в целом

Диссертационная работа Молохоева Е.Б. является законченным научным трудом, в котором достигнута поставленная цель и решены задачи исследования. Диссертация написана в традиционном стиле, представлена на 279 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, семи глав, включающих обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов исследования; а также выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, состоящего из 80 отечественных и 345

зарубежных источников. Работа иллюстрирована 39 таблицами и 53 рисунками.

Во «Введении» автором обоснована актуальность выбранной темы, четко сформулированы цель и задачи работы, описана научная новизна полученных результатов и их теоретическое и практическое значение, указаны положения, выносимые на защиту. В главе «обзор литературы» раскрыто современное состояние изучаемого вопроса.

Содержание соответствует теме диссертации, отражена актуальность проблемы ишемического инсульта. Подробно описаны существующие крупные международные клинические исследования, проведен анализ преимуществ и недостатков существующей доказательной базы. В главе «Материалы и методы» подробно проведено обоснование критериев включения и исключения пациентов, дизайна исследования, что наглядно отображено схемами и таблицами. Отдельный раздел посвящен статистической обработке данных.

В главе «Результаты исследования» подробно описаны все полученные на каждом этапе работы данные. Результаты изложены последовательно, согласно поставленным задачам, иллюстрированы таблицами и рисунками, что облегчает восприятие материала.

В главе «Прогноз и исходы ишемического инсульта с окклюзией крупного церебрального сосуда после эндоваскулярной тромбэктомии» изложены результаты дифференциального анализа, на основе которого выведено решающее правило прогнозирования исходов инсульта после эндоваскулярной тромбэктомии с проверкой точности предложенного метода на контрольной группе оперированных больных. Автор посвятил достаточно внимания главе «Обсуждение», проанализировав полученные результаты в своей работе и работах других авторов, привел в пример достаточное количество исследований.

Выводы и практические рекомендации вытекают из существа работы и полученных в ней результатов, выстроены логично, соответствует целям и

задачам исследования. Диссертация Молохоева Е.Б. является законченным трудом, в котором достигнута поставленная цель, решены задачи и сформулированная научная проблема. Название работы соответствует содержанию диссертации.

Характеристика публикаций автора по теме диссертационного исследования и личный вклад соискателя

По теме диссертации опубликовано 21 статей в рецензируемых научных журналах, включенных в Перечень ВАК, из них 6 – в журналах, входящих в международную базу цитирования Scopus и Web of Science. Опубликованные работы полностью отражают суть проведённого исследования.

Основные теоретические положения и выводы диссертации, содержание её отдельных этапов были доложены и обсуждены на всероссийских и международных конгрессах и конференциях.

Молохоев Е.Б. является основным организатором и исполнителем проведенного исследования, его планирования, подразделения на этапы, выполнения большего объёма работ каждого этапа. Автором принято непосредственное участие в коллегиальных решениях по отбору пациентов на эндоваскулярные тромбэктомии с анализом данных нейровизуализации, лично выполнена большая часть операций, принято участие в разработке внутреннего протокола маршрутизации пациентов с инсультом.

Автором лично разработан дизайн работы, проведен анализ зарубежной и отечественной литературы по теме диссертации, статистический анализ данных, сформулированы результаты и выводы, а также написана рукопись данной работы.

Автореферат соответствует требованиям к оформлению и содержанию диссертации в соответствии с требованием ВАК, четко отражает суть научного исследования. Автореферат отражает наиболее важные положения диссертационного исследования, даёт представление обо всех этапах

проделанной работы, в кратком виде содержит всю необходимую информацию, отражающую полученные в исследовании результаты, основные положения, выводы и практические рекомендации.

Замечания по диссертационной работе

Отдельные стилистические погрешности не снижают общую положительную оценку диссертации Молохоева Е.Б. Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Молохоева Евгения Борисовича на тему «Кардиоэмболический и атеротромботический ишемические инсульты: дифференциальный диагноз, стратегия лечения и прогнозирование исхода инвазивной терапии», является законченной, самостоятельной, научно-квалификационной работой, в которой решена важная научно-практическая задача эндоваскулярной хирургии – разработана комплексная система медицинской помощи больным острым ишемическим инсультом с внедрением эндоваскулярных вмешательств при острой окклюзии крупного церебрального сосуда, и разработано решающее правило прогнозирования исхода кардиоэмболического и атеротромботического инсультов после эндоваскулярной тромбэктомии, что имеет важное значение для развития медицинской науки.

По своей актуальности, методическому уровню, научной и практической значимости диссертация Молохоева Е.Б. полностью соответствует всем критериям, в т.ч. пунктам 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013г (с изменениями и дополнениями, утверждёнными Постановлениями Правительства РФ от 21.04.2016г № 335, от 02.06.2016г №748, от 28.08.2017г №1024, от 01.10.2018г №1168 и др.), предъявляемым к диссертациям на соискание

ученой степени доктора медицинских наук, а её автор, Молохоев Е.Б., заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.1. Рентгенэндоваскулярная хирургия (медицинские науки).

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Молохоева Е.Б. заслушан, обсужден и одобрен на совместном заседании отдела нарушений ритма и проводимости сердца и отдела рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии им. В.П. Мазаева ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, протокол № 9 от 11 ноября 2024 года.

Руководитель отдела нарушений ритма и проводимости сердца
ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России

Доктор медицинских наук, доцент



Карапет Воваевич Давтян

Руководитель отдела рентгенэндоваскулярной
и сердечно-сосудистой хирургии им. В.П. Мазаева
ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России,
кандидат медицинских наук



Дмитрий Константинович Васильев

Подпись кандидата медицинских наук Д.К. Васильева заверяю:

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России,

кандидат медицинских наук



Елена Александровна Поддубская

«15» ноября 2024г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр.3; тел. (495) 623-86-36, gnicpm@gnicpm.ru, www.gnicpm.ru