«УТВЕРЖДАЮ»
директор ФГБНУ НЦН,
академик РАН
[redacted] ПИРАДОВ
[redacted] 2018 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии»

Диссертация «Диагностика хронических нарушений сознания: клинико-нейрофизиологическое и нейровизуализационное исследование» выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии» в отделении анестезиологии и реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, отделении нейрореабилитации и физиотерапии и отделении лучевой диагностики.

В период подготовки диссертации соискатель Легостаева Людмила Александровна обучалась в очной аспирантуре в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии» и работала в должности врача-невролога отделения анестезиологии и реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ НЦН.

В 2012 году окончила лечебный факультет Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова по специальности «Лечебное дело». С 2012 по 2014 годы обучалась в ординатуре по специальности «Неврология» в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2017 году в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

Научные руководители:

Пирадов Михаил Александрович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии»;

Супонева Наталья Александровна, доктор медицинских наук, заведующая отделением нейрореабилитации и физиотерапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии».

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы обоснована тем, что точная диагностика хронических нарушений сознания – вегетативного состояния (ВС) и состояния минимального сознания (СМС) - является проблемой актуальной в медицине критических состояний. Определение формы ХНС формирует прогноз и тактику лечения. Постановка диагноза ХНС – сложная и ответственная задача с морально-этической точки зрения. При этом, согласно мировому опыту, в 15-43% диагноз ХНС устанавливается ошибочно. До сих в неврологии не сформировалось единого представления о дифференциальной диагностике отдельных форм ХНС. «Для клинической оценки шкала Coma Recovery Scale — Revised (CRS-R, Giacino JT et al., 2004)», - считается наиболее полной и всеобъемлющей. Однако, в связи с тем, что клиническое определение формы ХНС даже с помощью стандартизированного подхода достаточно субъективно, представляется актуальным поиск дополнительных инструментальных методов диагностики, прежде всего электрофизиологических и нейровизуализационных. Новый нейрофизиологический метод оценки сознания, основанный на комбинации ЭЭГ и ТМС, с применением

математической обработки полученного сигнала, основанной на теории «интегрированной информации» (G.Tononi, 2008) позволяет вычислить специфический индекс PCI (perturbational complexity index — интегративный индекс сознания или букв. индекс пертурбационной сложности). Этот объективный электрофизиологический показатель позволяет определить наличие или отсутствие сознательной деятельности в том числе у пациента в ХНС, в связи с чем может стать «золотым» стандартом в определении форм ХНС. Однако он требует апробации, валидации и репликации с целью оценки воспроизводимости на различных когортах испытуемых.

Функциональная МРТ также позволяет оценить активность головного мозга и определить взаимосвязи в рамках ЦНС, которые играют ключевую роль в обеспечении и поддержании сложных когнитивных процессов. Выявление сети пассивного режима работы мозга (СПРРМ), как наиболее стабильной сети, может быть связано с интеграцией процессов, участвующих непосредственно в сознательной деятельности. Определение и характеристика структуры сетей головного мозга может помочь не только установить группу анатомически и функционально связанных компонент, поврежденных у пациентов в ХНС, но и определить особенности их коннектома, применив теорию графов. Эти данные потенциально могут быть использованы для дифференциальной диагностики форм ХНС.

Таким образом, совершенствование клинико-инструментальной диагностики хронических нарушений сознания не только позволит изучить частоту и основные причины ошибок в установлении диагноза ХНС и/или его форм, но и выполнить исследование данных, полученных при помощи новейших нейрофизиологических и нейровизуализионных методов исследования с последующим созданием клинико-инструментального алгоритма постановки диагноза ХНС.

Связь темы с планом научных исследований центра: диссертационная работа Легостаевой Л.А. выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБНУ НЦН в рамках тем научно-исследовательских работ № 115013010106.

Личное участие автора в получении результатов: автору принадлежит определяющая роль в разработке протокола исследования, постановке задач, обосновании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно был проведен отбор пациентов, осмотр, визуальная оценка полученных компонент фМРТп, обработка данных ТМС-ЭЭГ с расчетом интегративного индекса сознания PCI. Самостоятельно проведены последующие обработка и статистический анализ полученных данных. Проанализировано 8 отечественных и 236 зарубежных источников литературы. Подготовлены статьи с последующей публикацией в научных журналах.

Степень достоверности результатов проведенных исследований:

Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством наблюдений, четкой постановкой цели и задач, использование в работе современных нейровизуализационных и нейрофизиологических методов обследования, применением адекватного задачам исследования статистического анализа.

Научная новизна полученных результатов: впервые в России проведено комплексное клинико-инструментальное исследование пациентов с различными формами ХНС и здоровых добровольцев с применением современных нейрофизиологических и нейровизуализационных методик. Впервые предложены нейровизуализационный индекс интактности коннектома ICI и нейровизуализационный индекс пороговой интактности биннаризированного коннектома ITCI, которые могут быть использованы в качестве достоверного дифференциально-диагностического теста для

определения ясного сознания и\или формы хронического нарушения сознания у больных. Впервые в России проведено репликационное исследование применения нейрофизиологического интегративного индекса сознания PCI, для определения наличия сознания у пациентов с ХНС. Впервые проведен анализ диагностических ошибок, связанных с постановкой диагноза ХНС в отечественной клинической практике.

Практическая значимость: показана важность систематизированного подхода в клинической оценке пациентов с ХНС. Создан алгоритм оценки пациента с подозрением на ХНС, предназначенный для использования в клинической и исследовательской практике. Показана воспроизводимость и диагностическая значимость метода ТМС вызванных ЭЭГ-ответов с расчетом PCI для диагностики и дифференциальной диагностики форм ХНС, определено пороговое значение этого индекса. Разработаны достоверные дифференциально-диагностические тесты на основе анализа связей внутри коннектома для разделения ясного сознания и форм ХНС.

Ценность научных работ соискателя: по результатам работы выделены функционально значимые регионы головного мозга, которые предположительно участвуют в процессе сознательной деятельности у пациентов с ХНС. Определены пороговые значения разработанных индексов интактности коннектома ICI и интактности биннаризированного коннектома ITCI, характеризующих различие связности внутри коннектома пациентов с различными формами ХНС по сравнению с нормой.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов: по теме диссертации опубликовано 16 работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для размещения научных публикаций, подана 1 заявка на патент.

Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:

1. Пирадов М.А. Возможности современных методов нейровизуализации в изучении спонтанной активности головного мозга в состоянии покоя / М. А. Пирадов, Н. А. Супонева, Ю. А. Селиверстов, Д. Ю. Лагода, Д. В. Сергеев, Е. И. Кремнева, Э. А. Змейкина, Л. А. Легостаева, Ю. В. Рябинкина, А. В. Червяков // Неврологический журнал – 2016. – Т. 21 – № 1– 4–12с.

2. Legostaeva L.A. a new approach to the study of consciousness from the Theory of integrated information Point of View / L. A. Legostaeva, E. A. Zmeykina, A. G. Poydasheva, D. V Sergeev, D. O. Sinitsyn, E. I. Kremneva, A. V Chervyakov, N. A. Suponeva, M. A. Piradov // Sovremennye tehnologii v medicine – 2016. – Т. 8 – № 4 - 251-259с.

3. Легостаева Л. А. Сложности клинической диагностики хронических нарушений сознания и рекомендации по клинико-инструментальному обследованию пациентов после выхода из комы / Л.А. Легостаева, Е.Г. Мочалова, Н.А. Супонева, Д.В. Сергеев, Ю.В. Рябинкина, В.Ю. Саморуков, М.А. Домашенко, И.В. Пряников, Е.В. Гнедовская, М.А. Пирадов // Анестезиология и реаниматология – 2017. - принята в печать.

4. Пойдашева А.Г. Метод ТМС-ЭЭГ: возможности и перспективы / А.Г. Пойдашева, И. С. Бакулин, Л. А. Легостаева, Н. А. Супонева, М. А. Пирадов //Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова. – 2017. – принята в печать.

Соответствие содержания диссертации специальностям, по которым она рекомендована к защите: материалы диссертационной работы отвечают требованиям соответствия избранной специальностям 14.01.11 – Нервные болезни, 14.03.03 – Патологическая физиология.

Диссертационная работа **Легостаевой Людмилы Александровны «Диагностика хронических нарушений сознания: клинико-нейрофизиологическое и нейровизуализационное исследование»»** рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук по специальностям 14.01.11 – Нервные болезни, 14.03.03 – Патологическая физиология

Заключение принято на расширенном заседании научных сотрудников 1, 2, 3, 6 неврологических отделений, отделения анестезиологии и реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии и уродинамики, отделения лучевой диагностики, лаборатории клинической нейрофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» 1 февраля 2018 года.

На заседании присутствовал 41 человек. Результаты голосования: «за» – 41 человек, «против» – нет, «воздержались» – нет, протокол №2 от 01 февраля 2018 года.

Председатель заседания

Главный научный сотрудник 3-го
неврологического отделения,
доктор медицинских наук, профессор А.С. Кадыков

Подпись доктора медицинских наук, про[illegible] Кадыкова заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ НЦН,
кандидат медицинских наук А.Н.Евдокименко