

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры нейрохирургии и неврологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации Тибекиной Людмилы Михайловны на диссертационную работу Олимовой Фарахноз Зафаровны «Церебральный венозный тромбоз у пациентов молодого и среднего возраста на фоне новой коронавирусной инфекции», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

Актуальность темы

Диссертационная работа Олимовой Фарахноз Зафаровны посвящена изучению одной из наиболее актуальных проблем неврологии – ранней диагностике церебрального венозного тромбоза (ЦВТ) у пациентов молодого и среднего возраста на фоне новой коронавирусной инфекции. Многочисленные исследования, проведенные в период пандемии SARS-CoV-2, указывают на значительное увеличение (в 20-60 раз) частоты ковид-ассоциированного ЦВТ, а также на более высокую летальность по сравнению с ЦВТ без COVID-19 - 45,5% и 15%, соответственно (Baud D. et al. 2020; Tu T.M. et al., 2020; Takasu S. et al., 2022;). К сожалению, диагностика и дифференциальная диагностика ЦВТ до настоящего времени вызывает трудности не только у неврологов, но и специалистов лучевой диагностики и требуется повышение осведомленности этих специалистов по поводу данной патологии. Клинические проявления ЦВТ достаточно вариабельны, при этом отсутствуют патогномоничные для него симптомокомплексы. Кроме того, низкая настороженность врачей в отношении данной патологии, обуславливает сложности своевременной верификации ЦВТ и назначения антикоагулянтной терапии. В период пандемии коронавирусной инфекции на фоне общеинфекционных, интоксикационных синдромов диагностика ЦВТ

становится еще более сложной и требует расширения диагностического алгоритма. Лечебно-диагностический алгоритм, адаптированный в условиях пандемии COVID-19, позволит обеспечить поэтапное проведение комплексного обследования больных, а также своевременно начать антикоагулянтную терапию и проведение ранних профилактических мероприятий у пациентов с высоким риском развития церебрального венозного тромбоза. В связи с этим актуальность диссертационного исследования Фарахноз Зафаровны не вызывает сомнений.

**Достоверность и степень обоснованности научных положений,
выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В диссертационной работе Фарахноз Зафаровны проанализированы данные 120 пациентов с установленным диагнозом COVID-19, среди которых 70 человек были с диагностированным ковид-ассоциированным ЦВТ.

Исследование выполнено согласно принципам доказательной медицины с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Четко определены объект и предмет исследования, критерии отбора пациентов, проведена адекватная статистическая обработка полученных результатов, сопоставляемых с данными источников литературы последних лет по рассматриваемой тематике. Обработка результатов, полученных в ходе исследования, осуществлялась с помощью программ STATISTICA for Windows (StatSoft Inc., США), версия 10 и пакета программ прикладного статистического анализа методов параметрической и непараметрической статистики.

Решение поставленных задач автором основано на очень детальном клинико-неврологическом обследовании больных, анализа данных методов нейровизуализации и молекулярно-генетического исследования тромбофилических состояний.

Использованные автором современные методы исследования и статистического анализа адекватны поставленным задачам.

Высокий научно - методический уровень исследования позволил автору обеспечить достаточную степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Выводы, положения и рекомендации аргументированы и логично вытекают из системного анализа результатов выполненного исследования. Достоверность результатов работы подтверждена также публикациями основных положений в рецензируемых научных изданиях, обсуждением на всероссийских и международных научных конгрессах и конференциях. Научные положения, отраженные в диссертационной работе, подтверждены результатами собственных наблюдений, соотносящимися с данными анализа научной литературы и соответствуют специальности 3.1.24. Неврология.

Научная новизна исследования и значимость результатов для медицинской практики

В ходе проведенного исследования подтверждено влияние новой коронавирусной инфекции на развитие церебрального венозного тромбоза на фоне COVID-19 у пациентов молодого и среднего возраста российской популяции, на основе сравнительного анализа частоты, факторов риска и клинических особенностей ЦВТ, ассоциированного с COVID-19.

Автором определены генетические полиморфизмы, ассоциированные с тромбофилией, которые способствуют развитию ЦВТ у пациентов молодого и среднего возраста на фоне COVID-19, а также значимые клинические и лабораторно-инструментальные особенности при данной патологии.

Доказана необходимость комплексного проведения таких нейровизуализационных методов исследования, как МСКТ, МСКТ головного мозга с контрастированием/МРТ головного мозга и МР-веносинусографии для окончательной верификации клинического диагноза и оценки динамики реканализации синуса при его тромбозе.

Разработан алгоритм ведения пациентов молодого и среднего возраста с церебральным венозным тромбозом на фоне COVID-19 на всех этапах лечения.

В теоретическом аспекте в исследовании важен акцент на уточнении факторов риска развития ЦВТ на фоне новой коронавирусной инфекции, подтверждении значимого увеличения частоты ЦВТ в период пандемии COVID-19, выявлении особенностей клинических проявлений ЦВТ ввиду разнообразия общемозговых и общеинтоксикационных симптомов, которые могут быть расценены как проявления инфекции SARS-CoV-2.

На основании результатов выполненного автором исследования предложено решение важной социальной и научно-практической задачи – сформированы алгоритмы обследования пациентов с ЦВТ молодого и среднего возраста на фоне новой коронавирусной инфекции, которые позволяют верифицировать диагноз ЦВТ и быстро начать антикоагулянтную терапию. Определение генетических факторов риска тромбоза позволят выявить долю пациентов с высоким риском развития ЦВТ и проводить ранний скрининг данных пациентов с целью профилактики рецидива ЦВТ.

Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу неврологического отделения №1 (12-2) и №2 (12-3) клиник ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Первичного сосудистого отделения СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2»; неврологического отделения №2 Регионального сосудистого центра СПб ГБУЗ «Городская больница №26»; Первичного сосудистого отделения СПбГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» и в учебный процесс кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа изложена на 162 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственного

исследования, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Работа иллюстрирована 31 таблицей и 15 рисунками. Список литературы включает 270 источников (109 отечественных, 161 иностранных).

Введение отражает актуальность проводимого исследования, степень разработанности темы и обосновывает цели и задачи работы. При этом поставленные задачи исследования соответствуют цели и направлены на ее реализацию.

В первой главе (обзор литературы) содержится подробный анализ данных, представленных в современных научных источниках по теме диссертации преимущественно за последние 5 лет и отражают дискуссионные, недостаточно изученные вопросы.

Даются клинико-эпидемиологические особенности COVID-19, цереброваскулярные осложнения новой коронавирусной инфекции, клинико-неврологические проявления ЦВТ на фоне COVID-19; освещаются его клинико-патогенетические аспекты. Автором подробно анализируются данные литературы о факторах риска ЦВТ, современные представления о диагностике и лечении ЦВТ. Подробно описываются, изменения лабораторных показателей при ЦВТ, в том числе на фоне COVID-19, нейровизуализационная картина, а также проводимые молекулярно-генетические исследования у пациентов с ЦВТ. Подчеркивается сложность диагностики заболевания в связи с его недостаточной изученностью, особенно на фоне COVID-19 и информированностью врачей, сложностью интерпретации нейровизуализационной семиотики заболевания. Результаты, полученные автором в этой главе, служат аргументированной теоретической базой для реализации практических задач исследования.

Во второй главе (материалы и методы исследования) подробно описаны материалы и методы исследования, дизайн исследования, указываются критерии включения больных в исследование, представлен подробный перечень использованных методик нейровизуализации,

молекулярно-генетического исследования факторов риска тромбоза. Указаны принципы статистической обработки полученных данных.

В *третьей главе* изложены результаты собственных исследований. Автором установлено, что у пациентов молодого и среднего возраста (преимущественно у женщин молодого возраста) с предрасполагающими факторами риска (модифицируемыми - прием комбинированных оральных контрацептивов и генетическими - полиморфизмы генов ингибитора активатора плазмингена - PAI (4G/4G), гена кодирующего фибриноген бета - FGB G/A, метилен-тетрагидрофолат - редуктазы MTHFR C677T и метионин-синтазы MTR: 2756 A>G.), даже легкое течение COVID-19 может инициировать развитие ЦВТ. Показано значительное преобладание молодых женщин с ЦВТ на фоне COVID-19 по сравнению с группой больных без ЦВТ. Анализ факторов риска показал, что важным фактором риска у женщин с ЦВТ и инфекцией в сравнении с пациентками с коронавирусной инфекцией являлся длительный прием комбинированных оральных контрацептивов. Была уточнена рентгенологическая семиотика при наблюдении в динамике больных с ЦВТ на фоне коронавирусной инфекции в виде неравномерного расширения субарахноидального пространства, боковых желудочков, периваскулярных пространств Вирхова-Робина по ходу перфорирующих артерий, очаговые изменения вещества головного мозга дистрофического характера и другие. Указано, что период от момента развития клинических симптомов COVID-19 до радиологического подтверждения ЦВТ колеблется в широких пределах и в среднем составляет 14 дней.

В *четвертой главе* (обсуждение результатов исследования) автором работы проанализированы полученные результаты и обоснована необходимость своевременного комплексного обследования пациентов с коронавирусной инфекцией, осложненной ЦВТ, включающее МСКТ, МСКТ с контрастированием или МРТ головного мозга и МР-веносинусографию, молекулярно-генетическое исследование тромбофилических полиморфизмов генов системы гемостаза и метионин-гомоцистеинового обмена для решения

вопроса о назначении комбинированных оральных контрацептивов. Установлено, что в качестве вторичной антикоагулянтной профилактики церебрального венозного тромбоза, с учетом модифицируемых и генетических факторов риска тромбоза, наряду с антагонистами витамина К могут быть применены новые оральные антикоагулянты.

В *заключении* содержится обобщенный анализ результатов проведенного исследования. В конце работы представлены выводы и практические рекомендации, отражающие результаты реализации цели исследования и решение поставленных задач.

Автореферат диссертации изложен четко, выполнен в соответствии с действующим ГОСТом и его содержание полностью соответствует основным положениям диссертационного исследования.

По теме диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 6 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертации

Результаты, полученные Олимовой Фарахноз Зафаровной в ходе её диссертационной работы, могут быть рекомендованы для внедрения в клиническую работу сосудистых регионарных центров и неврологических отделений, а также в работу врачей-неврологов и врачей лучевой диагностики. Это позволит максимально эффективно в ранние сроки выявлять пациентов с ЦВТ, протекающими на фоне новой коронавирусной инфекции, своевременно назначать лекарственную терапию, что снизит риск развития сосудистого события.

Замечания по работе

В диссертации имеются отдельные опечатки, грамматические неточности, которые не носят принципиального характера и не снижают ценность

диссертационного исследования. В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы автора на следующие вопросы:

1. По данным неврологического статуса в таблице 11 отсутствуют указания на изменения у пациентов 1 группы со стороны функции черепных нервов. В то же время у 5 больных (рис. 2) выявлен тромбоз кавернозного синуса, при котором вовлекаются в патологический процесс глазодвигательные нервы. Как проявлялась симптоматика поражения кавернозного синуса у пациентов на фоне коронавирусной инфекции?
2. Как Вы оцениваете МР-семиотику (гидроцефалия, расширение периваскулярных пространств, очаги дистрофического характера) у пациентов 2 группы - людей молодого и среднего возраста, перенесших коронавирусную инфекцию? Это результат COVID-19 или рентгенологические находки? Известно ли Вам по данным литературы возникновение подобной рентгенологической семиотики у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию без диагностируемых неврологических нарушений?


Заключение

Диссертационная работа Олимовой Фарахноз Зафаровны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология, по актуальности, научной новизне и объему выполненных исследований является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором комплексных исследований решена научно-практическая задача – научно обоснованы и продемонстрированы клиничко-лабораторные и нейровизуализационные изменения у пациентов с ЦВТ, протекающем на фоне новой коронавирусной инфекции. Определены лабораторные маркеры, отражающие молекулярно-генетические изменения, ассоциированные с ЦВТ, предложены диагностические алгоритмы обследования больных с ЦВТ, ассоциированным

с коронавирусной инфекцией и способствующие ранней диагностике заболевания, а также предотвращающие развитие повторных сосудистых событий, что имеет большое значение для клинической медицины.

По своему содержанию представленная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г., в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., № 1168 от 01.10.2018 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сама автор достойна присуждения искомой степени по специальности 3.1.24. Неврология.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук, профессор
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный университет»
Правительства Российской Федерации
Кафедра нейрохирургии и неврологии

 Тибекина Л.М.

199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9

Тел.: 8 (812) 36-36-636

e-mail: spbu@spbu.ru

Сайт: <https://spbu.ru/>

Подпись официального оппонента, д.м.н. профессора Л.М. Тибекinou
удостоверяю

«05» июня 2023 г.



