

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук профессора Скрипченко Натальи Викторовны на диссертацию Олимовой Фарахноз Зафаровны «Церебральный венозный тромбоз у пациентов молодого и среднего возраста на фоне новой коронавирусной инфекции», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология

### Актуальность темы выполненной работы

Актуальность темы диссертационного исследования не вызывает сомнения и обусловлена пандемией новой коронавирусной инфекции, высокой распространенностью заболевания среди лиц молодого и среднего возраста, частотой осложненного течения, преимущественно связанного с сосудистыми расстройствами, развитием тромбозов, что является определяющим в формировании характера течения и исходов заболевания. В этой связи приоритетным является выбранное автором направление исследования по совершенствованию ранней диагностики церебрального венозного тромбоза на фоне новой коронавирусной инфекции у пациентов молодого и среднего возраста для улучшения результатов лечения при своевременном назначении антикоагулянтной терапии и профилактики осложнений.

### Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций

Достоверность проведенных исследований подтверждается достаточным количеством обследованных пациентов, избранными современными клиническими и лабораторными методиками, корректностью использования методов статистической обработки материала. В исследование было включено 120 пациентов молодого (18-44) и среднего возраста (от 45-59 лет), из них 70 человек с церебральным венозным тромбозом, развившимся на фоне новой коронавирусной инфекции, и 50 больных аналогичного возраста, перенесших COVID-19 без развития цереброваскулярных осложнений.

Пациентам проводилось нейровизуализационное (МРТ-головного мозга, МР-артериография, МР-веносинусография), лабораторное (клинический и биохимический анализ крови, коагулограмма), инструментальное (УЗДГ - брахиоцефальных сосудов) обследование, а также генетический анализ факторов риска тромбоза с помощью молекулярно-генетического анализа методом ПЦР.

Благодаря тщательно проанализированному фактическому материалу, суждения и предложения, представленные автором в порядке обобщения полученных результатов, логично вытекают из сути работы, достаточно обоснованы и имеют практическое значение. Проведена корректная математическая обработка всего первичного материала с применением современных пакетов прикладных программ.

### Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций

Благодаря проведенному исследованию установлено, что в 70% случаев церебральный венозный тромбоз на фоне COVID-19 встречается у женщин, причем среди заболевших до 47,1% составляют лица молодого возраста. Выявлено, что у женщин, больных COVID-19, одним из значимых факторов риска развития церебрального венозного тромбоза, встречающегося в 23% случаев является длительный прием комбинированных оральных контрацептивов. Установлено, что у женщин, больных COVID-19, ключевым фактором, инициирующим развитие церебрального венозного тромбоза является не тяжесть течения основного заболевания, а наличие у пациентов предрасполагающих (модифицируемых и генетических) факторов риска. Автором установлено, что у 68,6% женщин с COVID-19, имеющих легкое течение, имело место развитие церебрального венозного тромбоза. Определена клиническая семиотика церебрального венозного тромбоза, развившегося на фоне течения COVID-19, с преобладанием диффузной головной боли и появлением неврологического дефицита. Доказано, что частота церебрального венозного тромбоза на фоне COVID-19 с развитием венозного инсульта составляет 45,7%, в том числе ишемического (18,6%), геморрагического (10%), ишемического инсульта с геморрагическим пропитыванием (17,1%). Выявлено, что у пациентов с церебральным венозным тромбозом на фоне COVID-19 в 55,7% случаев имеет место тромбоз левого поперечного синуса с преобладанием (67,1%) множественного тромбоза, в пределах 2 и более синусов. Установлено отсутствие достоверной разницы в строении магистральных артерий в группах пациентов с- и без церебрального венозного тромбоза. Определены генетические полиморфизмы генов системы гемостаза и метионин-гомоцистеинового обмена, ассоциированные с риском развития тромбоза, среди которых преобладали ген ингибитор активатора плазминогена- PAI (4G/4G) в гомозиготном состоянии, ген кодирующем фибриноген бета -FGB (G/A) в гетерозиготном состоянии, ген метилен-тетрагидрофолат -редуктазы MTHFR C677T в гетерозиготном состоянии и ген метионин-синтазы MTR: 2756 A>G в гетерозиготном состоянии ( $p < 0,05$ ).

Научно-обоснована необходимость комплексного проведения нейровизуализационных диагностических исследований (мультиспиральной компьютерной томографии, МСКТ головного мозга с контрастированием/ магнитно-резонансной томографии головного мозга и МР-веносинусографии) для окончательной верификации клинического диагноза и оценки динамики реканализации при церебральном венозном тромбозе.

Разработан алгоритм ведения пациентов молодого и среднего возраста с церебральным венозным тромбозом на фоне COVID-19 на всех этапах лечения. Установлено, что прием новых оральных антикоагулянтов и антагонистов витамина К в течении 12 месяцев способствует благоприятному течению без рецидивов венозных тромботических событий и кровоизлияний у пациентов с церебральным венозным тромбозом.

Проведенное исследование вносит весомый вклад в совершенствование диагностики церебральных венозных тромбозов и определении стратегии ведения пациентов на современном этапе, что имеет социальное значение.

### **Значение результатов исследования для науки и практики**

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в том, что на основании результатов комплексного обследования пациентов с COVID-19, в том числе развивших церебральные венозные тромбозы, благодаря уточнению факторов риска их возникновения, включая генетические, характера венозного инсульта, особенностей клинической манифестации, научному обоснованию необходимости комплексного проведения нейровизуализационных диагностических исследований, разработке алгоритма ведения пациентов на всех этапах лечения, отработаны подходы к своевременной диагностике, лечению и профилактике цереброваскулярных нарушений при COVID-19.

Выявленная высокая значимость генетических факторов риска тромбоза позволяет определять тактику раннего скрининга пациентов с высоким риском развития церебрального венозного тромбоза, своевременно проводить адекватную коррекцию терапии, с применением антикоагулянтов, что способствует профилактике рецидива церебрального венозного тромбоза.

Внедрение этих результатов в практику позволяет существенно улучшить диагностику церебрального венозного тромбоза, оптимизировать тактику лечения и выстроить стратегию профилактики рецидивов. Полученные данные могут быть использованы в лечебных учреждениях для повышения качества оказания медицинской помощи, а также в образовательной деятельности в медицинских ВУЗах и профильных кафедрах на факультете повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей неврологов и реаниматологов.

### **Обоснованность и достоверность основных положений и выводов**

Основные положения, выносимые на защиту, соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Выводы (всего 4) обоснованы и логически вытекают из материалов

диссертации. После выводов представлены практические рекомендации, использование которых позволяет усовершенствовать тактику диагностики церебрального венозного инсульта и его профилактики.

Объем проведенных исследований достаточен для решения поставленных задач, а методы исследования адекватны. Следует отметить, что статистическая обработка материала исследования с применением различных параметрических и непараметрических методов делает убедительным полученные результаты и обосновывает достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

#### **Общая оценка структуры и содержания диссертации**

Работа изложена на 162 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственного исследования, обсуждения, заключения, выводов исследования, практических рекомендаций и указателя литературы. Работа иллюстрирована 31 таблицами и 15 рисунками. Список литературы включает 270 источника (109 отечественных, 161 иностранных).

Представленные автором результаты исследования полностью сформулированы в выводах и практических рекомендациях, отражающих цель, задачи исследования и обоснованность положений, выносимых на защиту.

Автореферат написан логично, доступно, отражает все основные результаты исследований.

Основные положения диссертации докладывались на более чем 10-и конференциях разного уровня. По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 6 статей в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК РФ.

Результаты работы внедрены в лечебно-диагностический процесс неврологических отделений №1 (12-2) и №2 (12-3) клиник ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Первичного Сосудистого Отделения СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Первичного Сосудистого Отделения СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», 2 неврологического отделения для больных ОНМК регионального сосудистого центра СПб ГБУЗ «Городская больница №26» и в учебный процесс кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

При рецензировании работы были выявлены несущественные замечания, которые автором устранены.

В ходе анализа диссертации возникли вопросы:

- 1) С какой целью для диагностики церебрального венозного тромбоза вы рекомендуете проведение комплексного нейровизуализационного обследования, включающего мультиспиральную компьютерную томографию, в том числе и с контрастированием, магнитно-резонансную томографию головного мозга и МР-веносинусографию?
- 2) Вами выявлено, что у пациентов с церебральным венозным тромбозом на фоне COVID-19 имеет место развитие венозного инсульта в том числе ишемического, геморрагического, ишемического инсульта с геморрагическим пропитыванием. Различаются ли генетические факторы риска при различных типах венозного инсульта? В чем было различие в подходах к лечению и профилактике?

### Заключение

Диссертационная работа Олимовой Фарахноз Зафаровны «Церебральный венозный тромбоз у пациентов молодого и среднего возраста на фоне новой коронавирусной инфекции», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук профессора Елены Георгиевны Ключевой, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научно-практической задачи совершенствования диагностики, лечения и профилактики цереброваскулярных нарушений при новой коронавирусной инфекции, что имеет важное социальное значение. Диссертационная работа по актуальности, методическому уровню, достоверности представленных материалов, их научной новизне и практической значимости полностью соответствует современным требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 3.1.24. Неврология.

Официальный оппонент заместитель директора по научной работе  
ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных  
болезней ФМБА России», заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук, профессор

Наталья Викторовна Скрипченко

26.05.2023 г.

197022 Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д.9

Эл. адрес: [snv@niidi.ru](mailto:snv@niidi.ru)

Сайт учреждения: [www.niidi.ru](http://www.niidi.ru)

Раб. тел. 8(812)234-10-38

