

ФГБНУ НЦН

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»

Волоколамское шоссе, д. 80, Москва, 125367, тел.: (495) 374-77-76, факс: (495) 490-22-10

Электронная почта: center@neurology.ru, интернет-сайт: http://www.neurology.ru

ОКПО 01897653, ОГРН 1027739766812, ИНН/КПП 7733012151/773301001

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ НЦН,  
академик РАН, доктор медицинских наук,  
профессор М.А. ПИРАДОВ



2024 г.

**ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

о научно-практической значимости диссертации

Гусева Вадима Венальевича

на тему «Ишемический инсульт в нетипичном возрасте: предиктивное значение факторов риска, клинические и молекулярно-генетические показатели прогноза и формирования исходов», представленной к публичной защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24. Неврология и 3.1.21. Педиатрия

**Актуальность темы выполненной работы**

Высокие показатели заболеваемости, смертности, частоты инвалидизации, а также серьезные социальные и экономические последствия для общества обуславливают актуальность исследований по профилактике и терапии острых нарушений мозгового кровообращения, развивающихся в любом возрасте. Инсульт в молодом возрасте и детей по данным разных исследований составляет 10-15% от всех инсультов в популяции. Инсульт в молодом возрасте и детей является не только крайне актуальной социальной проблемой, но и сопряжен со сложностью диагностики его причин вследствие принципиального различия его

причин от таковых в старшем возрасте и пожилых, недостаточной осведомленностью врачей по алгоритму их диагностики. Одни причины инсульта в молодом возрасте и у детей склонны к рецидивированию, нуждаются в постоянной профилактике антиагрегантами и/ или антикоагулянтами, быстрой инвалидизации, тогда как другие могут иметь единственное цереброваскулярное событие и не нуждаются в длительной антитромботической профилактике.

Тромбофилии (наследственные и/или приобретенные) являются одними из ведущих причин ИИ у молодых пациентов и детей. Наряду с протромботическими однонуклеотидными заменами (полиформизмами), имеющими патогенетическое причинное значение для развития ИИ, интерес представляет изучение протромботического профиля полиформизмов, который способен значимо изменять их суммарную прогностическую значимость. В настоящее время в научном сообществе сформировано понимание в отношении роли генных сетей в этиологии и патогенезе ИИ, однако единое мнение по поводу конкретных ген-генных сочетаний отсутствует.

Таким образом, актуальность диссертационной работы Гусева Вадима Венальевича на тему «Ишемический инсульт в нетипичном возрасте: предиктивное значение факторов риска, клинические и молекулярно-генетические показатели прогноза и формирования исходов» определена недостаточностью эпидемиологических, клинических и лабораторно-инструментальных данных о течении и исходах ишемических инсультов, несвоевременностью оценки факторов риска, патогенетических механизмов ИИ в молодом и детском возрасте, неустановленной ролью протромботического профиля полиформизмов генов в качестве предикторов ИИ и отсутствием общепризнанных критериев прогнозирования отдаленных исходов у таких пациентов.

### **Объем и содержание работы**

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК, изложена на 216 страницах машинописного текста, содержит 29 таблиц, 9 рисунков и 2 клинических примера. Структура диссертации является классической, состоит из оглавления, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав с описанием результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, перспектив

дальнейших разработок темы исследования, списков сокращений и литературы. Список литературы включает 426 источников (66 отечественный и 360 зарубежных).

### **Цель исследования**

Установить причины, варианты дебюта и течения ишемического инсульта у пациентов в нетипичном возрасте, разработать правила прогноза исходов с учётом возрастного аспекта, клинических данных, характеристик однонуклеотидных замен генов протромботического спектра и оценить медико-социальные последствия заболевания.

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

Проведенное исследование позволило оценить факторы риска дебюта и варианты исходов ИИ в детском и молодом возрасте.

Установлены ген-генные сочетания, которые повышают риск дебюта ИИ независимо от возраста, а также комбинации полиморфизмов генов, обладающие предиктивной способностью в отношении дебюта ИИ, исключительно в молодом возрасте.

Обработка данных генотипирования дала возможность прогнозировать возраст дебюта ишемического инсульта для молодых пациентов, но не обладала предиктивной способностью в отношении детского возраста.

Показана сопоставимость ряда характеристик ИИ в обеих возрастных категориях - у детей и молодых взрослых.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

В результате проведенного исследования было показано, что существуют факторы риска дебюта ИИ (определенные ген-генные сочетания, а также орфанные заболевания), которыми могут быть дополнены существующие алгоритмы обследования пациентов молодого и детского возраста.

Показана предиктивная роль носительства ген-генных комбинаций тромбофилического риска в дебюте заболевания, но не в вариантах исходов ИИ. Полученные данные позволяют рекомендовать патогенетические значимые

полиморфизмы для организации первичной профилактики дебюта ИИ в молодом и детском возрасте.

Показана высокая прогностическая значимость интегративных шкал в утрате независимости при катamnестическом наблюдении.

Была показана значимость и целесообразность наблюдения пациентов молодого возраста и детей в рамках специально созданных консультативных приёмов в виде возможности внедрения единого алгоритма ведения пациентов, перенёсших ИИ в молодом и детском возрасте, повышения их приверженности к лечению.

### **Обоснованность и достоверность полученных результатов**

Обоснованность полученных результатов, научных положений, выводов, практических рекомендаций, отраженных в диссертационной работе, подтверждается адекватно сформулированными целью и задачами исследования, достаточным объемом анализируемой выборки пациентов, полнотой используемых методов исследования и описания результатов работы. Достоверность полученных данных обеспечена статистической обработкой полученных результатов, выполненной на достаточном уровне. Выводы, положения, выносимые на защиту, и практические рекомендации полностью основаны на результатах проведенных исследований, логично вытекают из материалов диссертации и соответствуют поставленным задачам.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты работы Гусева В.В. могут быть использованы в практической работе врачей неврологов стационаров и поликлиник как во взрослой, так и детской сети.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику неврологических отделений ГАУЗ «Областная клиническая больница № 3» г. Челябинска, ГАУЗ СО ДГКБ № 9 г. Екатеринбурга, а также специализированных консультативных приёмов г. Екатеринбурга. Данные, полученные в результате исследования, алгоритмы диагностики и организация амбулаторного наблюдения

за пациентами, перенёвшими ишемический инсульт в нетипичном возрасте, включены в образовательные программы для врачей в рамках последипломного обучения, в т. ч. в цикл «Генетические и фенотипические аспекты тромбозов и кровотечений в клинической медицине» ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (г. Екатеринбург), а также были опубликованы в руководстве для врачей «Избранные лекции по детской неврологии» (г. Екатеринбург, 2009 г.). Сведения, полученные при генотипировании пациентов, перенёвших ИИ в детском возрасте, вошли в материалы монографии «Генетически детерминированные тромбофилии: теория и практика» (г. Екатеринбург, 2013 г.). Алгоритмы обследования и лечения детей с ишемическим инсультом включены в Федеральное руководство по детской неврологии (г. Москва, 2023 г.). Результаты могут быть использованы для обучения ординаторов и аспирантов по специальности неврология.

#### **Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах**

По теме диссертации опубликовано 67 работ, из них 31 – в научных журналах, входящих в перечень ВАК (статьи ВАК на русском – 19, тезисы или статьи Web of Science/Scopus – 12). Получено 2 патента, 2 свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ и свидетельство о государственной регистрации базы данных.

#### **Замечания:**

1. Предлагаемый автором термин «инсульт нетипичного возраста» некорректен, поскольку исследования возрастных аспектов различных нозологий проводятся в соответствии с классификацией возраста Всемирной Организации Здравоохранения.
2. Проводимая автором стратификация причин ИИ с помощью классификации ишемического инсульта (ИИ) TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) (Н.Р. Adams и соавт., 1993) не в полной мере соответствует изучаемой возрастной когорте и поставленной цели

исследования, что может быть причиной неточностей установленной структуры ИИ.

Классификации ишемического инсульта (ИИ) TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) была предложена Н.Р. Adams и соавт. в 1993 г для диагностики причин ИИ в остром периоде и до настоящего времени используется в этой цели. Однако, к моменту выхода TOAST в 1993 году имелись ограниченные данные по причинам ИИ в молодом и детском возрасте из-за методических сложностей их прижизненной диагностики. Совершенствование методических подходов конца 20 и начала 21 века позволило разработать диагностические критерии причин ИИ и показать принципиальное отличие причин ИИ в молодом и детском возрасте от таковых в старшем и пожилом. Таким образом, TOAST имеет значимые ограничения для доказательной стратификации причин в данном возрастном диапазоне. В связи с этим цель исследования, начинаемая с «установить причины...» должна была опираться на классификаторы дифференцирования причин ИИ, основанные на современных возможностях диагностики. К этой категории, например, относится классификация ASCOD (2013 г) (A: atherosclerosis; S: small-vessel disease; C: cardiac pathology; O: other causes; D - dissection), предоставляющий возможность фенотипирования причин ИИ с разной степенью доказательности – классических причин ИИ (атеросклероз, кардиальная патология, церебральная микроангиопатия), а также тех, которые чаще встречаются у молодых – диссекции и других причин. В любом варианте методическая часть работы и соответственно результаты должны иметь указания на критерии диагностики и их использование по отношению к установленным причинам ИИ в молодом возрасте. По всей вероятности, именно ограничения классификатора TOAST привели к значительным расхождениям в структуре причин, установленных автором и других

исследователей – российских и зарубежных. В соответствии с абсолютным большинством исследований (российских и зарубежных), одной из ведущих причин ИИ является стенозирующе-окклюзирующее поражение артерий, кровоснабжающих мозг, вследствие их диссекции. При этом ее развитие очень часто сопровождается гиперхолестеринемией, которая доказала свою протективность по отношению к повторным диссекциям церебральных артерий. В тоже время атеросклероз, как причина ИИ вследствие нарушения липидного обмена с развитием стенозирующе-окклюзирующего поражения артерий, кровоснабжающих мозг, крайне редок у молодых и еще реже встречается у детей. Поскольку последовательно не представлена современная методология дифференцирования стенозирующе-окклюзирующего поражения экстракраниальных артерий, нет полной уверенности в корректной стратификации причин ИИ, протекающих со стено-окклюзирующим поражением артерий. В соответствии с абсолютным большинством исследований (российских и зарубежных), при полной современной диагностике ИИ у молодых около 30% причин остаются неустановленными. В работе нет ясности по этой большой группе пациентов.

3. Результаты исследования по оценке роли наследственных тромбофилий в качестве причины ИИ нуждается в более сдержанных выводах, поскольку патогенетическая значимость рассматриваемых однонуклеотидных замен (полиморфизмов) (single nucleotide polymorphism, SNP) крайне различна и в большинстве случаев ассоциируется с распространенностью варианта в популяции. Хотя для данного вида исследований распространенность того или иного SNP обычно заимствуется из популяционных этнически сходных исследований большой мощности, соискатель сопоставляет распространенность SNP у пациентов с ИИ с собственным здоровым

контролем. Для многих полиморфизмов установлена высокая частота у молодых и детей, сходная с распространенностью в популяции (25-98%). Учитывая, что группа контроля не отличалась от групп пациентов по анамнестическим системным тромботическим осложнениям, часть исследуемых SNP, по всей вероятности являются лишь свидетельством неоднородности популяции по данному SNP.

Все приведённые вопросы не ставят под сомнение научно-практическую значимость работы и сформулированы в плане дискуссии.

### **Заключение**

Диссертационная работа Гусева Вадима Венальевича на тему **«Ишемический инсульт в нетипичном возрасте: предиктивное значение факторов риска, клинические и молекулярно-генетические показатели прогноза и формирования исходов»** (научные консультанты – доктор медицинских наук, профессор Шамалов Николай Анатольевич и доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Ковтун Ольга Петровна) является законченной научно-квалификационной работой, совокупность положений которой содержит решение научной проблемы, касающейся характеристик дебюта, течения и исходов ИИ у пациентов в нетипичном (молодом и детском) возрасте. Работа вносит значительный вклад в теорию и практику неврологии и педиатрии.

По актуальности, методическому уровню, научной новизне, объему исследования, научно-практической значимости полученных результатов, полноте изложения материалов работы в публикациях диссертационное исследование Гусева В.В. соответствует требованиям ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, п.9 «Положения о присуждении научных степеней», утвержденного Постановлением Правительства №842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановления от 25.01.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание



ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24. Неврология и 3.1.21. Педиатрия.


Настоящий отзыв обсужден и принят на научной конференции сотрудников 3 неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии», протокол № 5 от 10 апреля 2024 года.

Отзыв дан для представления в совет по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук 21.2.074.03, созданного на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

Главный научный сотрудник,  
заведующая 3 неврологическим отделением,  
доктор медицинских наук

  
Л.А. Добрынина

Даю согласие на сбор, обработку и хранение  
персональных данных

  
Л.А. Добрынина

Подпись д.м.н. Добрыниной Л.А. ЗАВЕРЯЮ:

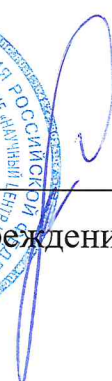
Ученый секретарь ФГБНУ НЦН,  
кандидат медицинских наук

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии»

125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 80

Тел.: +7 (499) 740-80-79; E.mail: [center@neurology.ru](mailto:center@neurology.ru); Web-сайт:  
<http://www.neurology.ru>





Д.В. Сергеев

В диссертационный совет 21.2.074.03 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, 620028).

### СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертационной работе Гусева Вадима Венальевича на тему: «Ишемический инсульт в нетипичном возрасте: предиктивное значение факторов риска, клинические и молекулярно-генетические показатели прогноза и формирования исходов», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология, 3.1.21. Педиатрия.

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии»
Сокращенное наименование организации	ФГБНУ НЦН
Местонахождение	125367, Российская Федерация, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80
Адрес электронной почты, телефон	e-mail: center@neurology.ru тел. +7 (495) 490-20-02
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Пирадов Михаил Александрович – директор, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание заместителя руководителя ведущей организации	Иллариошкин Сергей Николаевич – заместитель директора по научной работе, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Добрынина Лариса Анатольевна – доктор медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник, заведующая 3-м неврологическим отделением Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН

<p>Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)</p>	<p>1) Белопасова А.В., Кулеш А.А., Мехряков С.А., Сыромятникова Л.И., Чечеткин А.О., Каршиева А.Р., Добрынина Л.А. Ишемический инсульт на фоне легочных артериовенозных мальформаций / Российский неврологический журнал // 2022. Т. 27. № 4. С. 27-36.</p> <p>2) Л. А. Калашникова, А. В. Сахарова, Р. П. Чайковская [и др.] Митохондриальная артериопатия - предполагаемая причина спонтанной диссекции внутренней сонной и позвоночной артерий / Анналы клинической и экспериментальной неврологии // 2021. – Т. 15, № 2. – С. 29-34.</p> <p>3) Максимова М.Ю., Шабалина А.А., Анисимова Е.Н., Пирадов М.А. Провоспалительные и гемостатические факторы у пациентов с малым ишемическим инсультом и заболеваниями периодонта / Тромбоз, гемостаз и реология // 2022. № 3. С. 74-81.</p> <p>4) Л. А. Добрынина, А. Г. Макарова, А. А. Шабалина [и др.] Снижение экспрессии генов BIN1 и VEGFA при церебральной микроангиопатии с когнитивными расстройствами / Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова // 2023. – Т. 15, № S1. – С. 167-168.</p> <p>5) Максимова М.Ю., Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Профилактика ишемического инсульта при фибрилляции предсердий с точки зрения невролога. Стандарты и реальная клиническая практика / Д. А. Гришина, Н. А. Супонева, М. А. Пирадов / Терапевтический архив // 2021. Т. 93. № 10. С. 1240-1245.</p>
---	--

Ведущая организация подтверждает, что соискатель Гусев Вадим Венадьевич не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Учёный секретарь ФГБНУ НЦН  
К.М.Н.



Сергеев Д. В.