

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры пропедевтики детских болезней, директора Института педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Строзенко Людмилы Анатольевны на диссертационную работу 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 защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24. – Неврология и 3.1.21. – Педиатрия.

### Актуальность избранной темы

Диссертационная работа Гусева Вадима Венальевича посвящена одной из наиболее актуальных проблем не только педиатрии, но и современной медицины в целом – изучению наиболее важных факторов риска развития инсультов – второй по значимости в мире причины инвалидизации и смертности населения в популяции наиболее развитых стран. Известно, что около половины ежегодных летальных исходов приходится на инфаркт миокарда и инсульт. Это примерно столько же, сколько людей умирает от опухолей, травм, инфекций и всех других болезней вместе взятых. Занимая после инфаркта миокарда второе место по смертности населения, инсульт, кроме того, в значительной степени снижает качество жизни выживших больных, делая их нетрудоспособными, инвалидами, нуждающимися в постоянном уходе и обслуживании.

Несмотря на стремительное развитие современной медицинской науки и практики, внедрение в практическое здравоохранение новых диагностических и лечебных технологий, добиться улучшения показателей здоровья за счет снижения частоты сосудистых катастроф не удастся. Более того, выявляются такие негативные тенденции, как ежегодное увеличение удельного веса инфарктов и инсультов среди общей заболеваемости населения, а также существенное «омоложение» указанных тромботических и ишемических событий.

Наиболее трагичным видится развитие инсульта в детском и подростковом возрасте, поскольку перенесенное ОНМК обрекает ребенка на проживание в качестве инвалида с ограниченными возможностями и социальной изоляцией в течение всей оставшейся жизни.

В последние годы среди детей с врожденными гемостазиопатиями всё большее место занимают пациенты с тромботическими проявлениями. Одним из наиболее надёжных и эффективных путей профилактики острых нарушений мозгового кровообращения, а именно, ишемических инсультов в течение всей последующей жизни человека является раннее выявление факторов риска тромбозов.

Важным фактом, определяющим актуальность данной диссертационной работы, является необходимость исследования управляемых (приобретенных) и неуправляемых (врожденных) факторов тромбогенного риска, позволяющих дать персонализированную оценку вероятности развития сосудистых событий. Особенно актуальным в данном научном исследовании является то, что своевременное прогнозирование факторов риска и осуществление первичной профилактики в онтогенезе позволит улучшить показатели здоровья детей и в перспективе повысить рождаемость, снизить инвалидизацию и смертность среди трудоспособного населения.

Еще одно обстоятельство отражает несомненную актуальность данного научного исследования - необходимость создания способов прогнозирования и определения степени исходов сосудистых осложнений у пациентов в нетипичном возрасте.

Кроме того, хочется отметить, что впервые выявлены часто встречающиеся в детском возрасте однонуклеотидные замены в генах тромбофильного риска и продемонстрированы их предиктивные свойства, а также показано, что изучаемый генетический спектр у молодых взрослых и детей, перенёсших ИИ, достоверно не отличается.

Таким образом, молекулярно-генетические, клинические, лабораторные, инструментальные исследования, проведенные в работе Гусева В.В. составляют основу нового научно-практического направления – предиктивной медицины, что является очень важным, т.к. роль генетических предикторов в развитии сосудистых событий, происходящих в нетипичном возрасте, остается недостаточно изученной.

## **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Исследование выполнено на высоком методологическом уровне с использованием современных информативных методов и высокотехнологического лабораторного оборудования. Молекулярно-генетические исследования выполнены методом полимеразной цепной реакции с детекцией в режиме реального времени.

Автором сформулирована цель и задачи исследования, название работы соответствует цели исследования. В диссертационное исследование для выполнения поставленных задач было включено 256 пациентов, перенёсших ишемический инсульт в возрасте от 18 до 44 лет включительно. В группу сравнения были включены 54 ребёнка, с подтверждённым ишемическим инсультом в возрасте от 7 до 17 лет. Группу контроля составили 117 здоровых пациентов от 7 до 45 лет. Всем пациентам, включенным в исследование, проведено молекулярно-генетическое типирование, лабораторные, инструментальные исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, логичны и основаны на фактических данных, полученных в диссертационном исследовании.

Достоверность полученных результатов и выводов основывается на обследовании достаточного количества пациентов, использования современных лабораторных и молекулярно-генетических исследований, корректном анализе полученных данных, адекватной статистической обработке.

Основные положения диссертации были представлены на различных организационного и представительского уровня международных и российских конференциях и конгрессах. По материалам диссертации опубликовано 67 печатных работ, из них 31 научная статья в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Получено 2 патента, 2 свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ и свидетельство о государственной регистрации базы данных.

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

Научная новизна диссертационного исследования Гусева В.В. в первую очередь, представлена тем, что автором впервые у детей с ИИ на основе молекулярно-

генетического анализа выявлены часто встречающиеся однонуклеотидные замены в генах тромбофильного профиля и продемонстрированы их предиктивные свойства, а также разработана оценка прогнозирования дебюта ИИ, которая способствует объективизации оценки степени риска развития сосудистого события у детей, что открывает возможности для своевременной постановки диагноза, выбора оптимальной тактики ведения пациентов и снижения летальных исходов.

Впервые доказана роль врожденных (носительства однонуклеотидных замен в генах тромбофильного спектра) и приобретенных (заболевания сердечно-сосудистой системы, нарушения липидного профиля) факторов тромбогенного риска в развитии сосудистых нарушений.

При этом автору удалось убедительно продемонстрировать молекулярно-генетический вклад в высокий риск развития сосудистых событий, так 4–5 SNP тромбофильного спектра и 2 SNP генов-регуляторов сосудистой стенки достоверно повышают вероятность ИИ в нетипичном возрасте в 5,18 раз.

Еще одним несомненным достижением данного исследования является уточнение клинических особенностей течения ИИ в детском возрасте, определено, что дебют болезни характеризуется достоверно более высоким риском развития судорожного синдрома, изменения уровня сознания и необходимости в ИВЛ, наличием сопутствующей врожденной сердечной патологии и изменений цереброваскулярного русла.

Ещё одна интересная находка этой диссертации в том, что впервые показана роль ген-генных сочетаний, которые повышают риск дебюта ИИ независимо от возраста (FGB:-455G>A + ITGA2:807C>T + ITGB3:1565T>C + PAI-1:-675 5G>4G и NOS3:786 T>C + NOS3:894 G>T), а также комбинации полиморфизмов генов, обладающие предиктивной способностью в отношении дебюта ИИ, исключительно в молодом возрасте (5 комбинаций, ОШ 2,9–14,18).

Впервые получены данные о том, что в детской популяции в возрасте старше 7 лет носительство даже отдельных аллельных вариантов генов, хотя бы гетерозиготном варианте, повышает риск ИИ в 2,11 и более раза (тенденция отмечена по 5 из 10 генов). При этом носительство гомозиготного варианта гена XIII фактора повышает риск дебюта ишемического инсульта в детстве в 9,27 раза.

Автором установлена сопоставимость факторов риска дебюта болезни и её исходов в исследуемых возрастных группах, что позволило впервые рассматривать детей и молодых взрослых как единую когорту — популяцию больных с дебютом заболевания в нетипичном возрасте.

Работа выполнена на основе комплексного методологического подхода к изучению наследственных и приобретенных факторов тромбогенного риска у детей, на достаточном клиническом материале (обследовано 256 пациентов), с корректной рандомизацией групп, с возможностью проведения целостной статистической обработки полученных данных и предоставления доказательной базы. Автором использованы методы анализа, позволившие ему провести корректную оценку полученных данных, что обеспечивает достоверность сделанных на их основе заключений, выводов и рекомендаций.

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

Значимым научным результатом исследования является то, что в реализации сосудистых событий у пациентов молодого возраста имеет значение мультифакторная составляющая, как соматическая, так и генетическая. Вместе с тем, эффективность рекомендованной математической модели моделирования для определения прогностической ценности генетической составляющей в отношении дебюта ИИ, способствует объективизации оценки степени риска развития сосудистых событий в детском и подростковом возрасте, что открывает возможности для своевременной постановки диагноза, выбора оптимальной тактики ведения пациентов и снижения неблагоприятных исходов.

Наряду с этим, автором рекомендовано для практикующих врачей дополнить диагностический алгоритм, закреплённый в действующем Порядке оказания помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения и Клинические рекомендации по ишемическому инсульту и транзиторной ишемической атаке у взрослых, утверждённые МЗ РФ вышеуказанных документах, анализом на носительство генетических полиморфизмов тромбофильного риска, а также скринингом на выявление отдельных маркеров орфанных болезней.

Весьма ценным обстоятельством является также и то, что через несколько лет от дебюта инсульта проведен расчет риска рецидивирования и получения такой ка-

тегории, как «инвалидность», в рамках существующей системы оказания помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК).

Таким образом, полученные научные знания по рассматриваемой актуальной проблеме открывают новые возможности персонализированной диагностики, прогнозирования и профилактики факторов риска тромботических осложнений у пациентов в нетипичном возрасте.

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Полученные автором результаты по оценке предикторов развития ишемического инсульта в нетипичном возрасте, основанные на разработанной математической модели прогнозирования с учетом генетической составляющей, внедрены в клиническую практику неврологических отделений ГАУЗ «Областная клиническая больница № 3» г. Челябинска, МАУ ДГКБ № 9 г. Екатеринбурга, а также специализированных консультативных приёмов г. Екатеринбурга.

Данные, полученные в результате исследования, алгоритмы диагностики и организация амбулаторного наблюдения за пациентами, перенёсшими 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, перенёсших 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.)

Разработанная математическая модель прогнозирования сосудистых событий с учетом генетической составляющей, позволяет в короткие сроки оценить тяжесть течения ишемического инсульта, предполагаемый исход, позволит выбрать соответствующую тактику лечения, разработать схемы первичной и вторичной профи-

лактики и формировать персонафицированные программы наблюдения детей, угрожаемых по развитию сосудистых событий.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность**

Диссертационная работа Гусева В.В. является законченным научным исследованием, изложенным на 216 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 29 таблицами, 9 рисунками и 13 формулами, что облегчает анализ представленных результатов. Построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, клинических примеров, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 426 источников: 66 отечественных и 360 зарубежных источника. Методологический подход и методический уровень работы достаточно высоки.

Во введении автор точно представляет актуальность и важность научного исследования. Четко сформулирована цель работы и конкретные задачи, необходимые для ее решения.

В первой главе - обзоре литературы, представлено современное состояние проблемы и факторы риска развития ишемических инсультов, уточнен возрастной диапазон возникновения ИИ, определена роль механизмов взаимодействия в системе гемостаза при тромбофилических состояниях, о генах участниках гемостатических реакций и фолатного цикла.

Проведенный анализ литературы свидетельствует о том, что большинство исследователей считает необходимым дальнейшее изучение факторов риска развития тромбоэмболических осложнений, включая генетические факторы. Раннее выявление возможных факторов риска тромботических осложнений, а также планирование своевременной терапии и профилактики позволит исключить развитие тромботических осложнений и значительно улучшить общий прогноз у детей.

Во второй главе диссертации (материалы и методы) представлен дизайн диссертационной работы, описаны критерии включения и невключения в работу, определены 4 этапа исследования, дана характеристика обследуемых групп и проведенные клинические, инструментальные, лабораторные, в том числе молекулярно-генетические методы диагностики полиморфных вариантов генов ферментов си-

системы гемостаза и генов регуляторов сосудистой стенки. Статистическая обработка материалов исследования выполнена корректно с использованием большого количества разнообразных методов статистического анализа, обеспечивающих высокий уровень доказательности полученных и защищаемых положений диссертации.

В третьей главе дана подробная характеристика анамнестических, клинических, лабораторных показателей течения ишемического инсульта у пациентов молодого возраста (256) и детей (56). Уточнены особенности гемофильного и тромботического анамнеза у пациентов с ИИ. Показана этапность проведения исследования.

Автором установлено, что наиболее часто ИИ регистрируются у лиц мужского пола, определен средний возраст дебюта ИИ у детей –  $11,34 \pm 0,42$  лет. Выявлено, что частота рецидивирования ИИ в детском возрасте встречается у 27,77%, против 18,36% пациентов взрослой популяции. Зафиксировано, что ишемические инсульты в молодом и детском возрасте характеризуются достаточно высоким уровнем рецидивирования, при относительно невысоком риске инвалидизации и летальности. Соискателем уточнено, что в детском возрасте дебют болезни характеризуется достоверно более высоким риском развития судорожного синдрома, изменения уровня сознания и необходимости в ИВЛ. По результатам общего анализа крови и коагулограммы не удалось выявить значимых признаков тромбофильной предрасположенности в исследуемых группах.

В четвертой главе представлена характеристика результатов молекулярно-генетического исследования пациентов с ИИ. Установлены частоты встречаемости полиморфизмов генов плазменного, тромбоцитарного и фибринолического звеньев гемокоагуляции и полиморфизмов в генах регуляции сосудистой стенки. Помимо частоты распределения протромботических полиморфных вариантов генов у детей с ИИ представлена встречаемость их ассоциаций. Отражены не только особенности параметров тромбогенного риска у пациентов с ИИ в связи с наличием полиморфизма генов системы гемостаза и полиморфизмов генов регуляции сосудистой стенки, но и детализированы, практически персонифицированы генетические предикторы, включая компаунды – гетерозигот и гомозигот, позволяющие с высокой вероятностью определить опасность развития сосудистых событий на всех этапах онтогенеза. У детей в возрасте старше 7 лет носительство даже отдельных аллель-



ных вариантов генов, хотя бы гетерозиготном варианте, повышает риск ИИ в 2,11 и более раза (тенденция отмечена по 5 из 10 генов). При этом носительство гомозиготного варианта гена XIII фактора повышает риск дебюта ишемического инсульта в детстве в 9,27 раза.

В главе пятой представлен расчёт прогноза исходов ишемического инсульта у пациентов молодого возраста и детей. Каждый четвёртый пациент молодого возраста и каждый третий ребёнок после ишемического инсульта сформировали инвалидность. Автором выявлена диссоциация между количеством пациентов с потерей трудоспособности в результате перенесённого ИИ в основной группе и количеством больных, имеющих официальный статус инвалида.

Очень ценным включением в работу является оценка параметров острого периода ишемического инсульта и возможность прогнозирования отсутствия инвалидности в период отдалённых последствий инсульта, но не её наличие. Полученное прогностическое правило имеет высокую специфичность, как для популяции молодых взрослых, так и для дебюта ишемического инсульта в нетипичном возрасте в целом.

Приведенные соискателем разноплановые клинические ситуации демонстрируют работу разработанной прогностической математической модели исходов ишемического инсульта у пациентов в нетипичном возрасте.

В заключении автор резюмирует полученные данные собственных исследований, сопоставляет их с данными литературы. Автором сформулировано 8 выводов, полностью соответствующих цели и задачам работы, отражающих её основные положения. Практические рекомендации логичны и вытекают из полученных результатов диссертационной работы.

Автореферат хорошо структурирован, отражает основные результаты исследования, оформлен в соответствии с требованиями ВАК и в полном объеме отражает содержание диссертации.

**Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации,  
мнение о научной работе соискателя в целом**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с предъявляемыми современными требованиями, представляет самостоятельное, логически завершённое

научное исследование, в котором предложено решение важных научных и практических задач, соответствующих заявленным научным специальностям.

Работа написана грамотно, но все же в ней встречаются единичные опечатки и стилистические неточности. Однако эти замечания не носят принципиального характера и не умаляют значения диссертационной работы.

В целом диссертационная работа Гусева В.В. оставляет положительное впечатление и позволяет говорить о достаточной квалификации её автора. Принципиальных возражений к основной сути исследовательской работы, положений выносимых на защиту, полученных результатов и выводов нет.

В ходе анализа диссертации возникли вопросы, которые имеют дискуссионный характер и не снижают практического значения диссертационного исследования:

1. Как, по Вашему мнению, трактуется понятие нетипичный возраст? И правомерно ли его использовать, учитывая то, что в педиатрической практике есть своя общепринятая возрастная периодизация?
2. Были ли включены в исследование дети, перенесшие ИИ, имеющие отягощенный семейный тромботический анамнез? По Вашему мнению, генетический груз из поколения в поколение возрастает? Прослеживалась ли такая тенденция?
3. Фенотипической реализацией полиморфизмов генов фолатного метаболизма является гипергомоцистеинемия - независимый предиктор сосудистых осложнений, в том числе и развития ИИ, почему этот важный параметр не был включен в исследование вместе с исследованием генов фолатного цикла?

### **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», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24. – Неврология и 3.1.21. – Педиатрия, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, решена научная проблема, позволяющая на основе выявления врожденных и приобретенных факторов тромбогенного риска, дать персонализированную оцен-

ку вероятности развития ишемического инсульта, своевременное прогнозирование и определения степени исходов сосудистых осложнений у пациентов в нетипичном возрасте, что позволит улучшить показатели здоровья и в перспективе повысить рождаемость, снизить инвалидизацию и смертность среди трудоспособного населения.

По актуальности, научной новизне и практической значимости полученных данных, объему проведенных исследований, количеству публикаций диссертационная работа Гусева Вадима Венальевича полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.24. – Неврология и 3.1.21. – Педиатрия.

#### **Официальный оппонент**

доктор медицинских наук, профессор кафедры

пропедевтики детских болезней,

директор Института педиатрии

ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России

Строзенко Людмила Анатольевна

Подпись д.м.н., профессора Строзенко Л.А.

**ЗАВЕРЯЮ:**

Ученый секретарь ФГБОУ ВО АГМУ

Минздрава России, кандидат медицинских

наук, доцент



Михеева Наталия Михайловна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 656038, Российская Федерация, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40.

Тел. +7 (3852) 566-800, e-mail: rector@asmu.ru

23.05.2024 г.

**Сведения о Строзенко Людмиле Анатольевне, доктора медицинских наук, профессора, выступающем официальным оппонентом по диссертации «Ишемический инсульт в нетипичном возрасте: предиктивное значение факторов риска, клинические и молекулярно-генетические показатели прогноза и формирования исходов»**

**Гусева Вадима Венальевича**

1	Фамилия, имя, отчество	Строзенко Людмила Анатольевна
2	Ученая степень	Доктор медицинских наук
3	Отрасль науки	Педиатрия
4	Научная специальность, по которой защищена диссертация	14.01.08 Педиатрия 14.01.21 Гематология и переливание крови
5	Ученое звание	Профессор
6	Полное наименование (в соответствии с Уставом, в т.ч. ведомственная принадлежность) организации, являющейся основным местом работы на момент предоставления отзыва в диссертационный совет, структурное подразделение, должность	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт педиатрии, директор, профессор кафедры пропедевтики детских болезней.
7	Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты, адрес сайта организации	656038, Российская Федерация, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 4, 8(3852) 566-800 <a href="mailto:rector@asmu.ru">rector@asmu.ru</a> , <a href="http://www.asmu.ru">www.asmu.ru</a>
8	Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций), перечень согласно ГОСТ	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Показатели качества жизни детей с высокими факторами тромбогенного риска. Елизарьева Л.А., Строзенко Л.А., Галактионова М.Ю., Лобанов Ю.Ф., Миллер В.Э. Мать и дитя в Кузбассе. 2020. № 3 (82). С. 10-15.</li> <li>2. Факторы риска у детей с острыми нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу. Строзенко Л.А., Лобанов Ю.Ф., Колесникова М.А., Рычкова О.А., Цывкина Л.П., Момот А.П. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2020. Т. 99. № 2. С. 163-172.</li> <li>3. Генетические предикторы сосудистых осложнений у подростков, занимающихся спортом. Строзенко Л.А., Снигирь О.А., Лобанов Ю.Ф., Скударнов Е.В., Пономарёв В.С., Миллер В.Э. Российский педиатрический</li> </ol>

журнал. 2020. Т. 23. № 4. С. 240-247.

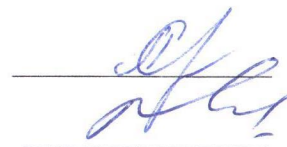
4. Распределение протромботических полиморфизмов у детей с микроциркуляторным типом кровоточивости на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Строзенко Л.А., Скударнов Е.В., Лобанов Ю.Ф., Выходцева Г.И., Дорохов Н.А., Зенченко О.А., Пономарев В.С. Российский педиатрический журнал. 2020. Т. 23. № 2. С. 85-94.
5. Особенности течения гестационного процесса при носительстве генотипов F5L:G(1961)A И F2:G(20210)A и варианты наследования. Николаева М.Г., Строзенко Л.А., Ясафова Н.Н., Момот А.П. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021. Т. 8. № 3. С. 50-58.
6. Определение частоты факторов тромбогенного риска при обследовании детей в центре здоровья. Елизарьева Л.А., Галактионова М.Ю., Строзенко Л.А., Лобанов Ю.Ф., Миллер В.Э. Российский педиатрический журнал. 2021. Т. 24. № 6. С. 419-423.
7. Изменение уровня гомоцистеина крови на фоне дисплазии соединительной ткани у детей. Ровда Ю.И., Дорохов Н.А., Скударнов Е.В., Строзенко Л.А., Малюга О.М., Зенченко О.А., Пономарёв В.С., Голых Л.С. Бюллетень медицинской науки. 2022. № 4 (28). С. 5-12.
8. Изменение показателей системы гемостаза и уровня гомоцистеина крови на фоне дисплазии соединительной ткани у детей. Дорохов Н.А., Голых Л.С., Скударнов Е.В., Лобанов Ю.Ф., Строзенко Л.А. Тромбоз, гемостаз и реология. 2022. № 2. С. 84-90.
9. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности. Монография. Момот А.П., Цывкина Л.П., Тараненко И.А., Мамаев А.Н., Сердюк Г.В., Шахматов И.И., Лыдина И.В., Григорьева Е.В., Белозеров Д.Е., Никитина Д.А., Строзенко Л.А., Петрекова О.В., Беспалова О.В., Ломаев И.С. Москва, 2022.
10. Скрининг факторов тромбогенного риска у детей Алтайского края. Пономарев В.С., Скударнов Е.В., Строзенко Л.А., Дорохов Н.А., Малюга О.М., Зенченко О.А. Российский педиатрический журнал. 2023. Т. 26. № 1. С. 61-66.
11. Полиморфные замены в генах фолатного цикла как предикторы гипергомоцистеинемии. Строзенко Л.А., Пономарёв В.С., Лобанов Ю.Ф., Дорохов Н.А., Сукманова И.А., Шевченко К.И., Скударнов Е.В., Санина О.О.

В соответствии с п. 28 Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденным приказом Минобрнауки России от 13.01.2014 № 7, п. 22 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 и п. 5.12 приказа Минобрнауки России от 01.07.2015 № 662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» даю согласие на обработку персональных данных, в том числе на совершение действий: сбор, систематизация, накопление, хранение, уточнение (обновление), обезличивание, блокирование, уничтожение, использование и размещение их на официальном сайте ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России и в единой информационной системе в сети «Интернет».

Строзенко Людмила Анатольевна

Ученый секретарь ученого совета ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России

«13» мая 2024 г.



к.м.н., доцент Н.М. Михеева



Подпись заверяю  
Начальник управления кадров  
Е.А. Мякушев

## ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н., профессора Хасановой Д.Р. на диссертацию Гусева В.В. на тему: «Ишемический инсульт в нетипичном возрасте: предиктивное значение факторов риска, клинические и молекулярно-генетические показатели прогноза и формирования исходов», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24.

Неврология и 3.1.21 – Педиатрия

### **Актуальность избранной темы**

Актуальность диссертационного исследования Гусева В.В. обусловлена в первую очередь противоречивостью данных о клинических особенностях дебюта и течения ишемических инсультов (ИИ) у детей и молодых взрослых, а также лабораторным и инструментальным характеристикам болезни. В настоящее время нет единого мнения о вкладе и соотношении факторов риска инсульта в этой возрастной категории пациентов, не сложилась тактика управления этими факторами, а исход заболевания лишь отчасти поддаётся прогнозированию. Роль наследственных тромбофилий в генезе ИИ у пациентов в нетипичном возрасте обсуждается в литературе, но так и не высказано однозначного мнения по этой проблеме. Значение ген-генных сочетаний как фактора риска ишемических инсультов у этой группы пациентов также практически не изучено. Тактика длительного динамического наблюдения пациентов с ИИ, дебютировавшего в нетипичном возрасте, возможность управления рисками на протяжении всех этапов болезни мало проработана. Все вышеперечисленное и послужило основанием для выполнения настоящего диссертационного исследования.

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

Научные положения, выносимые на защиту, обоснованы в тексте диссертации, логичны и подтверждаются проведенным исследованием. Выводы и практические рекомендации, представленные автором научного исследования информативны, полностью соответствуют поставленным задачам и полученным результатам исследования, хорошо обоснованы и логично вытекают из основного содержания диссертационного исследования.

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

Научная новизна исследования состоит в выявлении тех факторов риска ИИ, которые привели к идентификации патогенетических вариантов болезни. Автором предложена модель последовательного диагностического поиска причин ИИ у пациентов молодого возраста и детей, ведущую роль в которой занимают врождённые протромботические состояния, характеристики сосудистой стенки и нарушения липидного спектра. Доказано сходство характеристик пациентов разных возрастных групп (7-17 лет и 18-44 лет) и показана возможность объединения этих групп с точки зрения тактики ведения таких пациентов. Гусевым В.В. впервые показаны такие факторы острого периода, которые могут выступить как прогностические в отношении инвалидизирующих исходов ИИ у пациентов в нетипичном возрасте.

Методы, применённые автором в исследовании, выбраны соответственно поставленной цели и задачам, включают детальное и последовательное, комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включающее детальное изучение генотипа. Критерии включения и исключения выбраны грамотно и не позволяют трактовать результаты двояким образом. Объем выборки основной группы (256 молодых взрослых), группы сравнения (54 ребёнка) и 117 участников контрольной группы достаточен для выполнения поставленных задач и корректной обработки статистическими программами.

Результаты исследования интерпретируются верно, статистические показатели и подходы к обработке материала работы не вызывают сомнений в полученных



результатах. Автором применён дискриминантный анализ, позволивший сформулировать ряд прогностических правил.

Выводы в работе соответствуют поставленным цели и задачам.

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

Наиболее значимые результаты, полученные в настоящей работе, — это выявление комплекса прогностических систем, позволяющих предсказывать дебют ОНМК ишемического типа в детском и молодом возрасте, а также его исход в отдалённом периоде болезни с высокой достоверностью.

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно и в полном объёме:

- составлены дизайн клинического исследования, проведена организационная работа по координации отделений лечебно-диагностических учреждений;
- составлен и внедрён на госпитальном этапе и в амбулаторно-поликлинических условиях протокол лабораторных, инструментальных, молекулярно-генетических исследований и наблюдения пациентов молодого возраста и детей с ИИ;
- выполнены клинические осмотры, программа обследования пациентов с ИИ в острейшем, остром, восстановительном этапах болезни и в периоде отдалённых последствий;
- составлены карты регистрации данных пациентов с присвоением идентификационного номера для учёта сведений о клинико-anamнестических данных;
- проведена интерпретация результатов молекулярно-генетического исследования, а также результатов инструментальных и лабораторных методов у пациентов с ИИ основной группы и группы сравнения, результатов молекулярно-генетического исследования у участников группы контроля.
- проведён отбор публикаций по изучаемой проблеме в материалах отечественных и зарубежных изданий, в базе данных PubMed, Web of Science, Scopus; результаты научного поиска систематизированы;
- выполнена статистическая обработка данных по всем разделам научной программы исследования, проведён анализ полученных результатов.

## Результаты внедрения

Результаты исследования представлены на медицинских конференциях, в т.ч. всероссийского и международного уровня;

Полученные результаты исследования внедрены в клиническую практику неврологических отделений МАУ ДГКБ № 9 (г. Екатеринбург) и ГАУЗ ОКБ № 3 (г. Челябинск), а также специализированных консультативных приёмов г. Екатеринбурга;

Результаты работы также внедрены в образовательные программы врачей последипломного этапа образования ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (г. Екатеринбург);

Предложенные схемы диагностики, подходы к терапии и профилактике ОНМК ишемического типа у детей представлены в «Федеральном руководстве по детской неврологии» (2023) под редакцией главного внештатного детского невролога МЗ РФ д.м.н., профессора Гузевой В.И.

По теме диссертации опубликовано 67 работ, из них 31 - в научных журналах, входящих в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования России и в изданиях, приравненных к ним. Получено 2 патента, 2 свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ и свидетельство о государственной регистрации базы данных. Число опубликованных работ, в том числе за рубежом, объем внедрения в практическое здравоохранение и апробация предложенных в работе подходов в научных программах всероссийских и международных конференций специалистов, занимающихся проблемами ОНМК, полностью отражают содержание выполненного научного исследования работы.

Следует отметить, что работа выполнена на солидном клиническом материале (310 пациентов) с использованием современных методик, в том числе включающих методы клинико-генетического анализа; был использован метод динамического наблюдения пациентов, что делает работу ещё более ценной с точки зрения прогностических аспектов. Автором делаются важные и обоснованные выводы о необходимости многомерной оценки анамнестических, клинических, наследствен-

ных факторов развития ИИ в нетипичном возрасте; обосновывается необходимость мультидисциплинарного подхода к этой группе пациентов. Настоящее исследование, опираясь на данные молекулярно-генетического анализа, делает «существенный прорыв» в теме прогноза и профилактики инсультов нетипичного возраста. Очень весомым выглядят практические аспекты работы, представленные прогностическими правилами оценки исходов заболевания, в т.ч. в виде социально-экономических последствий.

### **Содержание диссертации, ее завершенность**

Диссертация написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных материалам и методам, результатам исследования, их обсуждению, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и литературы.

Работа иллюстрирована 9 рисунками, 29 таблицами и 13 формулами. Библиографический список включает 426 источников, в том числе отечественных работ — 66, зарубежных — 360.

Введение содержит все необходимые разделы, цель соответствует теме работы, задачи конкретизируют цель, и согласуются с объемом выполненных исследований.

Положения, вынесенные на защиту, отражают наиболее значимые результаты.

Обзор литературы построен логично, раскрывает современный взгляд на определение, классификацию, патогенез ИИ, тактику ведения и попытки прогнозирования исходов пациентов с ИИ в молодом и детском возрасте и обосновывает актуальность проведенных автором исследований.

В главе «материалы и методы» описан дизайн всех этапов работы, применяемые методы диагностики, методы статистической обработки полученных данных, а также общая характеристика обследуемых пациентов.

Третья глава посвящена клинической картине острого периода ИИ у детей и молодых взрослых, представлены результаты лабораторного и инструментального обследования пациентов.

В четвертой главе представлены результаты генетического обследования пациентов основной и группы сравнения, а также контрольной группы.

В пятой главе показаны результаты длительного катамнестического наблюдения, выделены предикторы исходов, в частности факторы риска формирования стойкой инвалидизации.

Выводы и практические рекомендации корректно соотносятся с положениями, выносимыми на защиту, свидетельствуют о достижении цели и решении задач исследования. Список литературы содержит достаточное количество источников, оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ.

Замечаний по диссертационной работе нет, однако имеется ряд уточняющих вопросов, не умаляющих достоинство диссертации;

1. В анализе характера ишемических инсульта у детей и молодых как часто встречались венозные тромбозы и проводились ли целевые ангиографические исследования, в том числе венографии?
2. В оценке патогенетических подтипов ишемического инсульта у детей и молодых лиц, что подразумевается под гемодинамическим инсультом?
3. Что послужило основанием выбора изучения представленных в работе полиморфизмов?
4. Применялась ли в основной группе реперфузионная терапия? И учитывалось ли это в прогнозировании исходов?

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Гусева Вадима Венальевича «Ишемический инсульт в нетипичном возрасте: предиктивное значение факторов риска, клинические и молекулярно-генетические показатели прогноза и формирования исходов», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24. Неврология и 3.1.21 – Педиатрия является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение

важных научных проблем: возможности идентификации факторов риска дебюта ИИ в нетипичном возрасте, а также прогнозирования исходов ИИ у таких пациентов.

Диссертация соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842 (в редакциях Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. N 335, от 01.10.2018 N 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а Гусев Вадим Венадьевич достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24. Неврология и 3.1.21 – Педиатрия.

Официальный оппонент

Профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор  
Научная специальность - 3.1.24. Неврология



Хасанова Дина Рустемовна

*г.и.и. Д. Рустемовна*  
*Хасанова Д.Р.* заверяю.  
Ученый секретарь Учёного Совета ФГБОУ  
ВО Казанский ГМУ Минздрава России,  
д.м.н. *И.Г. Мустафин*  
« 3 » *июне* 20*24* г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России.  
Адрес учреждения: Российская Федерация, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49,  
телефон/факс 8-(843) 236-06-52; Dhasanova@mail.ru; http://kazangmu.ru

Сведения о Хасановой Дине Рустемовне, д.м.н., профессоре, выступающей официальным оппонентом по диссертации

Гусева Вади́ма Вена́льевна

1	Фамилия, имя, отчество	Хасанова Дина Рустемовна
2	Ученая степень	Доктор медицинских наук
3	Отрасль науки	Медицинские науки
4	Научная специальность, по которой защищена диссертация	3.1.24. Неврология
5	Ученое звание	Профессор
6	Полное наименование (в соответствии с Уставом, в т.ч. ведомственная принадлежность) организации, являющейся основным местом работы на момент представления отзыва в диссертационный совет, структурное подразделение, должность	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России) Кафедра неврологии Профессор
7	Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты, адрес сайта организации	420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Булгéroва, д.49 Тел. 8 (843) 236-06-52 E-mail: gectog@kazangmu.ru
8	Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций), перечень согласно ГОСТ	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Хасанова, Д. Р. Система вегетативной регуляции в остром периоде ишемического инсульта и ее влияние на реабилитационный потенциал / Д. Р. Хасанова, Р. Л. Магсумова, Т. В. Данилова // <i>Consilium Medicum</i>. – 2020. – Т. 22. – № 2. – С. 13-18.</li> <li>2. Калинин, М. Н. Комплексная оценка перфузионных данных головного мозга у больных с острым ишемическим инсультом для предикции геморрагической трансформации / М. Н. Калинин, Д. Р. Хасанова, М. М. Ибатуллин // <i>Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова</i>. – 2019. – Т. 119. – № 3-2. – С. 24-36.</li> <li>3. Реперфузионная терапия ишемического инсульта: Клинический протокол / Н. А. Шамалов, Д. Р. Хасанова, Л. В. Стаховская [и др.]. – Москва: Идеал-Пресс, 2019. – 80 с. – (Неврология).</li> </ol>

4. Состояние просвета магистральных сосудов головного мозга и системы регуляции мозгового кровотока у больных с ишемией головного мозга с развитием эпилептических приступов / Д. Р. Хасанова, Т. В. Данилова, З. К. Латыпова, Г. Р. Гайнетдинова // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – № 2. – С. 15-23.
5. Влияние постинсультной эпилепсии на течение раннего восстановительного периода инсульта / Т. В. Данилова, Д. Р. Хасанова, Е. В. Токарева [и др.] // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23. – № 11. – С. 814-817.

В соответствии с п. 28 Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденным приказом Минобрнауки России от 13.01.2014 № 7, п. 22 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 и п. 5.12 приказа Минобрнауки России от 01.07.2015 № 662 «Об определении состава информации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» даю согласие на обработку персональных данных, в том числе на совершение действий: сбор, систематизация, накопление, хранение, уточнение (обновление), обезличивание, блокирование, уничтожение, использование и размещение их на официальном сайте ФГБОУ УГМУ Минздрава России и в единой информационной системе в сети «Интернет».

« 3 » июля 2024 г



*[Handwritten signature]*

Подпись уч. ч. аттестации  
Хасанова Т. В.  
 Учёный секретарь Ученого Совета ФГБОУ  
 ВО Казанский ~~УМ~~ Минздрава России,  
 Д.М.Н. И.Г. Мустафин  
 « 3 » июля 2024 г.

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заведующего научно-исследовательской лабораторией неврологии и нейрореабилитации «Российского научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А.Л. Поленова» (филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации) доктора медицинских наук **Янишевского Станислава Николаевича** на диссертацию **Гусева Вадима Венальевича**: «Ишемический инсульт в нетипичном возрасте: предиктивное значение факторов риска, клинические и молекулярно-генетические показатели прогноза и формирования исходов», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24. Неврология и 3.1.21 – Педиатрия

**Актуальность темы диссертационного исследования.** Актуальность диссертационного исследования не вызывает сомнений и обусловлена высокой распространенностью и социальной значимостью сосудистых заболеваний головного мозга, в частности ишемических инсультов. Существует большое число научных данных об особенностях развития и течения инсульта, о системе оказания помощи пациентам, переносящим ишемический инсульт, но в подавляющем числе случаев полученные результаты относятся к пациентам средней и старшей возрастных групп. В связи с накапливаемыми эпидемиологическими данными, указывающими на «омоложение» инсульта в последнее десятилетие, нарастает интерес к изучению особенностей этиологии и течения заболевания у пациентов молодого возраста с целью формирования специфических программ профилактики. Проблема инсульта у детей представляется еще более сложной, так как больших рандомизированных контролируемых исследований практически в этой возрастной группе не проводилось и основные знания, касающиеся этиологии, основных патогенетических подтипов, формирования направлений профилактики, основаны на некоторых наблюдательных исследованиях. Поэтому любые проспективные исследования, имеющие своей целью повышение качества системы раннего выявления причин и стратификации риска развития инсульта, формирования систем прогноза исходов и вторич-



ной профилактики после перенесенного инсульта у детей и пациентов молодого возраста представляются абсолютно актуальными в современном мире.

Цель диссертационного исследования сформулирована четко. Задачи, поставленные автором полностью адекватны, и соответствуют цели.

**Степень обоснованности, достоверность полученных результатов, научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Диссертационное исследование Гусева В.В. основано на всестороннем анализе и системном подходе, направленном на изучение проблемы ишемического инсульта у детей старше 7 лет и людей молодого возраста, характеризуется тщательной проработкой большого количества как отечественных, так и зарубежных источников литературы. Научные положения, выводы и рекомендации базируются на достаточном клиническом материале – проведен анализ комплексного обследования и лечения 256 пациентов, перенёсших ишемический инсульт в возрасте от 18 до 44 лет включительно, 54 детей, с подтверждённым ишемическим инсультом, а также 117 здоровых участников в возрасте от 7 до 45 лет, составивших группу контроля. Методы исследования, примененные автором, включающие результаты клико-неврологического, инструментального, лабораторного обследования, объединяющего оценку параметров системы свёртывания крови, выявление однонуклеотидных замен в генах, которые ассоциированы с риском тромбофилии, оценку активности фермента  $\alpha$ -галактозидазы и подтверждающее генотипирование у пациентов при подозрении на болезнь Фабри, секвенирование генов A3243G, NOTCH3 и G13513A, участвующих в развитии некоторых орфанных заболеваний, определяются обозначенной целью и задачами диссертационного исследования и полностью соответствуют им. Достоверность полученных результатов, выводов и положений не вызывает сомнений и подтверждается корректной математической оценкой полученных данных, формированием классифицирующих суждений и прогнозирования исходов с применением метода деревьев решений, а также расчётом вероятности ошибочной классификации для повышения надежности прогноза. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакетов программ STATISTICA 10.0 и SPSS 16.

**Новизна исследования и полученных результатов.** Новизна проведенного исследования определяется тем, что автором впервые проведено систематизирован-

ное исследование, направленное на стратификацию факторов риска, вариантов течения и прогнозов исходов ишемического инсульта у пациентов детского и молодого возрастов. Автором доказана гетерогенность причин развития ишемического инсульта у детей, включающая генетически predetermined tromboфилию, патологию со стороны сердечно сосудистой системы и нарушения липидного обмена. Автором предложена концепция объединения когорт детей возраста старше 7 лет и молодых людей с точки зрения сопоставимости факторов риска развития и исходов ишемического инсульта и формирование понятия «нетипичного возраста» развития инсульта. Автором впервые определены предиктивные свойства изменений, выявляемых в генах тромбофильного риска для функции прогноза времени возможного дебюта ишемического инсульта, а также доказано, что наличие 4-5 однонуклеотидных замен генов тромбофильного спектра совместно с 2-3 заменами в генах регуляции сосудистого тонуса повышает риск инсульта более, чем в 5 раз. В результате проведенного исследования впервые установлены ген-генные сочетания, повышающие риск развития ишемического инсульта вне зависимости от возраста, а также определены комбинации генетических полиморфизмов, предсказывающие риск развития инсульта исключительно в молодом возрасте. В результате проведенного исследования впервые разработана математическая модель прогноза возраста дебюта ишемического инсульта у молодых пациентов (специфичность 89,3%).

**Значение результатов исследования для науки и практики.** Полученные в результате проведенного исследования данные уточняют представления о рисках развития ишемического инсульта у детей старше 7 лет и у лиц молодого возраста. Важным результатом диссертационной работы является доказательство необходимости включения в программу обязательных исследований некоторых факторов риска инсульта в детском и молодом возрасте, которые в настоящее время не включены в действующий Порядок оказания помощи пациентам с ишемическим инсультом, в частности – анализ на носительство генетических полиморфизмов тромбофильного риска, а также скрининг на выявление отдельных маркеров орфанных болезней (болезнь Фабри, MELAS синдром, церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией). В работе доказана целесообразность использования шкалы оценки тяжести инсульта NIHSS совместно со шкалой оценки степени независимости в повседневной жизни – мо-

дифицированной шкалой Рэнкина в остром периоде инсульта у пациентов нетипичного возраста для прогноза развития инвалидности. Катамнестическая часть исследования позволила просчитать отдалённое «бремя» инсульта с точки зрения медицинских и социальных исходов, рисков рецидивирования и изменения степени нетрудоспособности/инвалидизации через несколько лет после перенесенного острого церебрального события.

Результаты диссертации в виде алгоритмов диагностики факторов риска инсульта у детей старше 7 лет и лиц молодого возраста, программ лечения и профилактики инсульта, организации амбулаторного наблюдения за пациентами, перенесшими инсульт в нетипичном возрасте могут быть использованы в учебном процессе, а также в лечебно-диагностической работе медицинских учреждений.

**Структура и содержание работы.** Диссертационное исследование представляет собой одностомный труд, написанный по классической схеме, доступным языком. Работа включает в себя введение, обзор литературы, посвященный проблематике инсульта в нетипичном возрасте, главу, описывающую материалы и методы исследования, глав результатов собственных исследований, описывающих клинические и лабораторные характеристики течения инсульта, результаты молекулярно-генетического обследования и клинико-лабораторные критерии прогноза исходов инсульта в нетипичном возрасте, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы, который представлен 426 источниками, из них 66 на русском языке и 360 на иностранных языках. Общий объем диссертации представлен 216 страницами машинописного текста, иллюстрирована 9 рисунками, 29 таблицами и 13 формулами, которые наглядно отражают результаты исследования. Выводы диссертационной работы логичны, корректны, информативны, и вытекают из поставленных задач.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации и соответствует ее содержанию.

**Апробация работы.** Основные положения исследования доложены и обсуждены на международных и российских медицинских конференциях и конгрессах: 25th World Congress of Neurology (г. Рим, Италия, онлайн, 2021 г.); European Heart and Rhythm Association (г. Лиссабон, Португалия, 2019 г.); European Stroke Organization Conference (ESOC, онлайн, 2020 г.; г. Милан, Италия, 2019 г.; г. Гёте-

борг, Швеция, 2018 г.); The 25th International Congress on Thrombosis (г. Венеция, Италия, 2018 г.); 11th World Stroke Congress (WSC, г. Монреаль, Канада, 2018 г.); International Brain Injury Association's 12th World Congress on Brain Injury (Новый Орлеан, США, 2017 г.); XXIII World Congress of Neurology (г. Киото, Япония, 2017 г.); European Pediatric Neurologic Society Congress (г. Вена, 2015 г.; Брюссель, 2013 г.); European Stroke Conference (г. Барселона, 2016 г.; г. Глазго, 2015 г.; г. Ницца, 2014 г., г. Лондон, 2013 г.); International conference on PreHypertension and Cardiometabolic Syndrome (Барселона, 2013), I Всероссийском конгрессе с международным участием «Инсульт и цереброваскулярная патология» (г. Москва, 2023 г.); Областной НПК (научно-практической конференции) «Реабилитация в клинических рекомендациях» (г. Челябинск, 2022 г.); Областной НПК «Научное обозрение: актуальные вопросы теории и практики в неврологии» (г. Курган, 2022 г.); Окружной НПК «Итоги реализации приказа МЗ от 31.07.20. №788н» (г. Сургут, 2022 г.); Областной НПК «Неврология и генетика» (г. Екатеринбург, 2022, г.); Межрегиональной НПК с международным участием «Инсульт: междисциплинарная проблема» (онлайн, 2021 г.); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицинской реабилитации» (г. Челябинск, 2019 г.); Всероссийской НПК «Актуальные вопросы ангионеврологии. Междисциплинарный подход» (г. Ханты-Мансийск, 2019 г.); 3-ем международном форуме антикоагулянтной и антиагрегантной терапии 2018 (ФАКТ plus, г. Москва, 2018 г.); Конгрессе неврологов Урала с международным участием «Шеферовские чтения 2017» (г. Екатеринбург, 2017 г.); III Российском международном конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт» (НАБИ, г. Казань, 2014 г.); XX Российском национальном Конгрессе «Человек и лекарство» (г. Москва, 2013 г.); II Евразийском форуме по редким болезням (г. Москва, 2013 г.); VI-ой Всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология» (г. Москва, 2013 г.); 10 Всероссийском конгрессе неврологов с международным участием (г. Нижний Новгород, 2012 г.); Всероссийской НПК «Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, профилактика, лечение» (г. Пятигорск, 2012 г.).

По теме диссертации опубликовано 67 работ, из них 31 – в научных журналах, входящих в перечень, рекомендуемый ВАК при Министерстве образования и

науки РФ, и в изданиях, приравненных к ним (статьи ВАК на русском – 19, тезисы или статьи Web of Science/Scopus – 12).

В ходе выполнения диссертационного исследования получено 2 патента, 2 свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ и свидетельство о государственной регистрации базы данных.

**Внедрение в практику.** Основные научные положения работы, результаты исследования внедрены в практическую клиническую работу государственного автономного учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница № 3» г. Челябинска, детской городской клинической больницы №9, специализированных амбулаторных консультативных приемов в г. Екатеринбурге. Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования включены в образовательные программы для последиplomного обучения врачей ФГБВОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Алгоритмы обследования и лечения детей с ишемическим инсультом включены в Федеральное руководство по детской неврологии (2023 г.).

В представленной диссертации встречаются отдельные стилистические неточности, а также технические погрешности, которые не являются принципиальными и не снижают общее качество работы и впечатления о её научно-практической значимости.

В ходе рецензирования возникли следующие вопросы:

1. На какие признаки следует ориентироваться и какие группы пациентов отбирать для проведения обследования в рамках первичной профилактики инсульта в детском и молодом возрасте?
2. В диссертационном исследовании около 14% пациентов основной группы имели стенозы сонных артерий более 50%. Проводились ли им хирургические вмешательства для вторичной профилактики инсульта?
3. По данным диссертационного исследования у пациентов с инсультом в детском и молодом возрасте зарегистрированы повышенные уровни триглицеридов. Проводилось ли обследование таких пациентов на наследственные (семейные) формы дислипидемий?

Вопросы и сделанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертация Гусева Вадима Венальевича: «Ишемический инсульт в нетипичном возрасте: предиктивное значение факторов риска, клинические и молекулярно-генетические показатели прогноза и формирования исходов», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук профессора Шамалова Николая Анатольевича и доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Ковтун Ольги Петровны, представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24. Неврология и 3.1.21 – Педиатрия, является завершенной научной квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема классификации, лечения, профилактики ишемического инсульта и прогноза развития постинсультной инвалидизации у детей старше 7 лет и пациентов молодого возраста, имеющая важное социально-экономическое значение.

Диссертационная работа Гусева Вадима Венальевича имеет важное значение для медицины, а именно для неврологии и педиатрии, и соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученых степеней, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (ред. от 18.03.2023 г.), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24. Неврология и 3.1.21 – Педиатрия.

### Официальный оппонент:

Заведующий научно-исследовательской лабораторией неврологии и нейрореабилитации

«Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова» (филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации)

доктор медицинских наук

(шифр специальности: 3.1.24. Неврология)

Янишевский Станислав Николаевич

«20» мая 2024 г.

Место работы: Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова (филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации)

Почтовый адрес: 191014, Российская Федерация,  
г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12  
Телефон: +7 (812) 670-44-23  
Веб-сайт: <http://www.almazovcentre.ru/>  
E-mail: [stasya71@yandex.ru](mailto:stasya71@yandex.ru)  
Телефон +79119128236

Подпись доктора медицинских наук С.Н. Янишевского заверяю.  
Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Ми-  
нистерства здравоохранения Российской Федерации  
доктор медицинских наук профессор

«13» мая 2024 г.



Недошивин Александр Олегович

Сведения об Янишевском Станиславе Николаевиче, д.м.н., выступающем официальным оппонентом по диссертации

Гусева Вадима Венальевича

1	Фамилия, имя, отчество	Янишевский Станислав Николаевич
2	Ученая степень	Доктор медицинских наук
3	Отрасль науки	Медицинские науки
4	Научная специальность, по которой защищена диссертация	3.1.24. Неврология
5	Ученое звание	доцент
6	Полное наименование (в соответствии с Уставом, в т.ч. ведомственная принадлежность) организации, являющейся основным местом работы на момент представления отзыва в диссертационный совет, структурное подразделение, должность	Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России) Заведующий лабораторией
7	Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты, адрес сайта организации	197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 тел. +7 (812) 702-37-00 e-mail: <a href="mailto:fmrc@almazovcentre.ru">fmrc@almazovcentre.ru</a>
8	Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций), перечень согласно ГОСТ	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Оптимизация вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с атеротромботическим ишемическим инсультом или транзиторными ишемическими атаками высокого риска / А. А. Кулеш, С. Н. Янишевский, Д. А. Демин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123, № 6. – С. 36-43. – DOI 10.17116/jneuro202312306136. – EDN GKEQVP.</li> <li>2. Шубина, К. М. Нарушения когнитивных функций в остром периоде кардиоэмболического инсульта / К. М. Шубина, С. В. Воробьев, С. Н. Янишевский // Артериальная гипертензия. – 2023. – Т. 29, № 2. – С. 201-210. – DOI 10.18705/1607-419X-2023-29-2-201-210. – EDN PTUMIA.</li> <li>3. Пациент с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой высокого риска. Часть 1. Диагностика / А. А. Кулеш, С. Н. Янишевский, Д. А. Демин [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. – Т. 15, № 2. – С. 10-18. – DOI 10.14412/2074-2711-2023-2-10-18. – EDN DZLKFJ.</li> <li>4. Пациент с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или транзиторной</li> </ol>



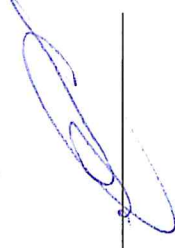
- ишемической атакой высокого риска. Часть 2. Вторичная профилактика / А. А. Кулеш, С. Н. Янишевский, Д. А. Демин [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. – Т. 15, № 3. – С. 4-10. – DOI 10.14412/2074-2711-2023-3-4-10. – EDN SWGNLU.
5. Участие иммунного ответа в патогенезе ишемического инсульта / С. В. Воробьев, С. Н. Янишевский, И. В. Кудрявцев [и др.] // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17, № 3. – С. 8-16. – DOI 10.21518/ms2023-024. – EDN LJBHNSO.
  6. Профилактика периперационного ишемического инсульта после некардиохирургических и ненейрохирургических операций в свете Научного заявления и Рекомендаций по вторичной профилактике ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки АНА/ASA 2021 г. Часть 1: Определение, факторы риска, патогенез, прогнозирование, принципы пред- и интраоперационной профилактики / С. В. Коломенцев, С. Н. Янишевский, И. А. Вознюк [и др.] // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2023. – Т. 8, № 2. – С. 103-116. – DOI 10.29413/ABS.2023-8.2.10. – EDN SQBIWC.
  7. Янишевский, С. Н. Прогрессивный взгляд на лечение и реабилитацию острого ишемического инсульта / С. Н. Янишевский, С. Е. Хагькова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 12-2. – С. 50-54. – DOI 10.17116/jnevro202212212250. – EDN UJQUXG.
  8. Патогенетические аспекты взаимосвязи инсульта и нарушений дыхания во сне / М. С. Головкова-Кучерявая, С. Н. Янишевский, М. В. Бочкарев [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 3. – С. 224-234. – DOI 10.18705/1607-419X-2022-28-3-224-234. – EDN NWGENH.
  9. Российский консенсус по диагностике и лечению пациентов со стенозом сонных артерий / М. А. Чернявский, О. Б. Иртогоа, С. Н. Янишевский [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 11. – С. 76-86. – DOI 10.15829/1560-4071-2022-5284. – EDN DUSVKS.
  10. Нейровоспаление головного мозга при инсульте у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / С. Н. Янишевский, Л. С. Онищенко, Е. Н. Гневышев [и др.] // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 2. – С. 8-14. – DOI 10.21518/2079-701X-2022-16-2-8-14. – EDN MGJVGZ.
  11. Криптогенный инсульт. Часть 3: предсердная кардиопагия и скрытая фибрилляция предсердий / Д. А. Демин, А. А. Кулеш, С. Н. Янишевский [и др.] // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 21. – С. 8-18. – DOI 10.21518/2079-701X-2022-16-21-8-18. – EDN MIUPUL.

	<p>12. Янишевский, С. Н. COVID-19, цереброваскулярная патология и нейродегенерация. Основные закономерности и возможности терапии / С. Н. Янишевский // Нервные болезни. – 2022. – № 3. – С. 16-23. – DOI 10.24412/2226-0757-2022-12906. – EDN VXUFES.</p> <p>13. Янишевский, С. Н. Стагины у пациента с ишемическим инсультом: как рано начинать терапию? / С. Н. Янишевский, Я. Б. Скиба, А. Ю. Полушин // Артериальная гипертензия. – 2021. – Т. 27, № 1. – С. 16-28. – DOI 10.18705/1607-419X-2021-27-1-16-28. – EDN NXXWRAN.</p>
--	---

В соответствии с п. 28 Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденным приказом Минобрнауки России от 13.01.2014 № 7, п. 22 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 и п. 5.12 приказа Минобрнауки России от 01.07.2015 № 662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» даю согласие на обработку персональных данных, в том числе на совершение действий: сбор, систематизация, накопление, хранение, уточнение (обновление), обезличивание, блокирование, уничтожение, использование и размещение их на официальном сайте ФГБОУ УГМУ Минздрава России и в единой информационной системе в сети «Интернет».

« 03 » июня 20 24 г

Янишевский С.Н.



Подпись Янишевского С.Н.  
ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
доктор медицинских наук профессор

« 03 » 06 2024 г



Недошивин Александр Олегович