

## **ОТЗЫВ**

**на автореферат диссертации Гусева Вадима Венальевича, представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24 -неврология и 3.1.21 –педиатрия «Ишемический инсульт в нетипичном возрасте: предиктивное значение факторов риска, клинические и молекулярно-генетические показатели прогноза и формирования исходов»**

**Актуальность** научной работы состоит в том, что инсульт (в т.ч. ишемический инсульт – это возраст-зависимая патология; вероятность дебюта инсульта значительно повышается у пожилых, однако при этом в последние годы наблюдается чётко зарегистрированный рост заболевания и молодом и даже детском возрасте. Тем не менее, несмотря на увеличение количества пациентов с ишемическим инсультом в «нетипичном» возрасте, каждый такой случай до сих пор воспринимается, как исключение из правил - в связи с этим инсультная настороженность медицинского (а тем более педиатрического) сообщества в отношении молодых людей и детей остаётся довольно низкой.

Кроме того, в отношении инсульта в молодом и детском возрасте действует обратная статистика по публикациям: больше всего исследований по инсульту, разумеется, касается пожилых пациентов. При этом существует дефицит в регламентирующих документах в отношении этой патологии у детей: отсутствуют общепринятые рекомендации и стандарты лечения этой патологии в педиатрической практике

### **Научная новизна:**

1. Комплексное описание клинических особенностей острого периода ИИ в возрастном аспекте
2. Характеристика и сравнение факторов риска дебюта ИИ в молодом и детском возрасте
3. Определение роли отдельных полиморфизмов и их сочетания в дебюте инсульта, а также влияния носительства протромботических генетических полиморфизмов на прогноз
4. Определение индикаторов отдалённого исхода пациентов с ИИ по характеристикам острого периода
5. Доказательство правомерности выделения отдельной возрастной когорты «нетипичный возраст» для пациентов, перенёвших ИИ в диапазоне 7-44 лет

**Цель и задачи исследования** сформулированы чётко, задачи соответствуют цели, основные положения логичны, доказательства и выводы убедительны.

**Методы исследования**, использованные автором, соответствуют цели и задачам. Приведены результаты обследования 310 пациентов (256 молодых взрослых и 54 детей), контрольная группа составила 117 человек (копи- пар). Проанализированы клинические, лабораторные и инструментальные данные. Объем набранного материала достаточен для решения намеченных задач и статистической обработки.

**Результаты исследования** грамотно интерпретированы. Были применены расчёты отношения шансов и относительного риска, а также дискриминантный анализ для оценки прогноза. Все расчёты методически обоснованы.

**Выводы** соответствуют сформулированным задачам. Представленные публикации, автореферат и приведенные в авторефераты выступления на конференциях отражают содержание диссертации. Принципиальных замечаний нет.

**Заключение.** Диссертация В. В. Гусева «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, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение крупной научной проблемы, касающейся особенностей ишемических инсультов в нетипичном возрасте. Диссертация полностью соответствует требованиям, п.9 (абзац 1) «Положения о присуждении учёных степеней» утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. с изменениями, внесёнными постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016г., предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24 - неврология и 3.1.21 – педиатрия.

Заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики  
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
доктор медицинских наук, доцент  Курушина Ольга Викторовна

Подпись, ученое звание, ученую степень Курушиной О.В. заверяю  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО Волгоградский  
государственный медицинский университет Минздрава России,  
кандидат медицинских наук, доцент 

Емельянова О.С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Волгоградский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д.1.  
Тел. +7(844) 236-13-54  
Эл.почта: neurology34@mail.ru

Дата:

11.04.2024



## **ОТЗЫВ**

**на автореферат диссертации Гусева Вадима Венальевича, представленной на  
соискание учёной степени доктора медицинских наук  
по специальностям 3.1.24 - неврология и 3.1.21 – педиатрия  
«Ишемический инсульт в нетипичном возрасте: предиктивное значение факторов  
риска, клинические и молекулярно-генетические показатели прогноза и формирования  
исходов»**

Актуальность выбора научной работы обусловлена высоким уровнем «бремени инсульта» в современном обществе, а также тем, что всё чаще регистрируют случаи нарушения мозгового кровообращения в молодом и даже детском возрасте. С другой стороны, несмотря на наличие актуальных клинических рекомендаций по ишемическому инсульту (ИИ), вся когорта пациентов с этой нозологией рассматривается практически без учёта возрастных особенностей, хотя очевидны недостатки такого подхода. Что касается «детского» инсульта, то в России на настоящий момент отсутствуют утверждённые клинические рекомендации и регистр пациентов. Частично эту проблему восполняет «Федеральное руководство по детской неврологии», соавтором раздела, посвящённого инсульту, в котором является диссертант. Однако до сих пор неврологи и педиатры сталкиваются с проблемой отсутствия общепринятых методик ведения этой категории пациентов. Восполнению мало разработанных организационных и научных аспектов данной проблемы посвящена представленная работа.

Научная новизна работы заключается прежде всего в комплексной оценке всех аспектов инсульта у детей и молодых взрослых. Автор определяет эту группу как «нетипичный возраст». Такой подход имеет, безусловно, дискуссионный характер, так как не соответствует общепринятым возрастным классификациям, в то же время приведённые в работе аргументы показывают правомерность такого подхода.

Математические методы, использованные в диссертационной работе для анализа генетической составляющей, позволили выявить и ген-генные сочетания, ответственные за повышение риска дебюта инсульта в нетипичном возрасте. Относительно неожиданным фактом, имеющим научную новизну, явилось отсутствие предиктивного значения традиционных факторов риска и демонстрация ведущей роли шкал NIHSS и mRS (что доказано в работе применением этих шкал в когорте больных молодого возраста). Обращает внимание отсутствие регламента применения аналогичных оценочных шкал в детском возрасте, что очевидно требует дальнейших организационных решений.

Цель и задачи исследования сформулированы корректно, задачи работы соответствуют поставленной цели, основные положения, доказательства и выводы убедительны.

Методы исследования адекватны заявленным цели и задачам. Автор приводит данные обследования у 256 молодых пациентов и 54 детей, а также данные их длительного катамнеза. С целью доказательства роли генетических факторов в развитии ИИ в этом возрасте автором проанализирован большой массив данных, в том числе в сравнении с контрольной группой из 117 здоровых копи-пар. Объем набранного материала достаточен для решения поставленных задач и последующей статистической обработки.

Результаты исследования интерпретированы корректно. Автором проведён расчёт отношения шансов и показателей относительного риска, применён дискриминантный анализ, позволивший сформулировать ряд прогностических правил. Работа отличается методической обоснованностью и последовательностью изложения.

Основные достижения работы:

1. Выделение отдельной возрастной группы пациентов, перенёсших инсульт в нетипичном возрасте (а также доказательства такого подхода).
2. Математический анализ ген-генных сочетаний, ответственных за дебют ИИ в нетипичном возрасте.
3. Длительное катамнестическое наблюдение с поиском и обоснованием прогностических факторов отдалённого исхода.

Выводы соответствуют поставленным задачам. Опубликованные работы, автореферат, полностью отражают содержание диссертации. Принципиальных замечаний нет.

#### **Вопросы:**

1. Какие организационные шаги, на Ваш взгляд, возможны для внедрения прогностических правил в систему оказания помощи пациентам с инсультом?
2. Функционируют ли консультативные приёмы для пациентов, перенёсших инсульт, в настоящее время?

**Заключение.** Диссертация В.В.Гусева «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, вносит значительный вклад в теорию и практику здравоохранения, является законченной научно-квалификационной работой, совокупность положений которой содержит решение крупной научной проблемы, касающейся течения, тактики динамического наблюдения и прогнозирования исходов ишемических инсультов в нетипичном возрасте. Диссертация полностью соответствует требованиям, п.9 (абзац 1) «Положения о присуждении учёных степеней» утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. с

изменениями, внесёнными постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016г., предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24 - неврология и 3.1.21 – педиатрия.

Заведующий кафедрой нервных болезней  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего  
образования «Южно-Уральский  
государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,

доктор медицинских наук, доцент

«14» 06 2024

Карпова Мария Ильинична

Даю согласие на сбор, хранение  
и обработку персональных данных



Мария Ильинична Карпова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
"Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 454092, Российская Федерация, Уральский федеральный округ, Челябинская область, г.  
Челябинск, ул. Воровского, 64. +7 (351) 240-20-20, доб. 1105

e-mail: [kanc@chelsma.ru](mailto:kanc@chelsma.ru)

<https://susmu.su/>

## ОТЗЫВ

**на автореферат 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», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24 - неврология и 3.1.21 – педиатрия**

Актуальность диссертационного исследования Вадима Венальевича Гусева очевидна: несмотря на достигнутые в последние годы успехи в совершенствовании медицинской помощи больным с инсультом и появление новых методов лечения, остаётся значительное количество нерешённых проблем, касающихся как профилактики, так и лечения и реабилитации таких пациентов.

Большинство всех случаев инсульта диагностируется преимущественно у пожилых, однако, значительную группу пациентов, у которых инсульт дебютирует в весьма драматичный для этого клинического состояния период («нетипичный» - по определению автора научной работы) - молодой и детский возраст - составляют молодые взрослые и дети. Растущее бремя инсультов в этом нетипичном возрасте, вероятно, обусловлено значительным числом факторов риска, однако, этиология до 30% клинических случаев инсульта остается неизвестной.

В практическом здравоохранении трудности, с которыми сталкиваются специалисты неврологи, оказывающие медицинскую помощь взрослому населению, частично компенсируются легитимностью действующих клинических рекомендаций и стандартов лечения, возможностью госпитализации в специализированные сосудистые отделения, отработанной системой поэтапной реабилитации и диспансерного наблюдения. При этом, потребность в разработке подходов к ведению пациентов детского возраста с инсультом назрела особенно остро - как вследствие отсутствия клинических рекомендаций, так и из-за возрастных ограничений использования тромболитической терапии и целого ряда лекарственных препаратов. Несмотря на наметившийся прогресс - расширение возрастного окна тромболизиса до 16 лет, появление информации об острых нарушениях мозгового кровообращения в руководстве по детской неврологии (подготовленном при участии автора), вследствие отсутствия понимания патогенетических особенностей данного состояния в детском возрасте, сохраняется, одновременно, недостаточная настороженность и ограниченная компетентность у специалистов-детских неврологов и врачей-педиатров в вопросах лечения инсульта у детей.

**Теоретическая значимость и научная новизна** работы заключается в комплексном подходе к выявлению факторов риска дебюта и исхода ишемического инсульта (ИИ) у пациентов в нетипичном возрасте.

Сопоставимость факторов риска дебюта болезни и её исходов в исследуемых возрастных группах, позволила впервые рассматривать детей и молодых взрослых как единую когорту — популяцию больных с дебютом заболевания в нетипичном возрасте. Автором показано, что ишемический инсульт в нетипичном возрасте является результатом комбинации факторов риска, а именно: носительства однонуклеотидных замен в генах тромбофильного спектра, наличия заболеваний сердечно-сосудистой системы, нарушений липидного профиля, а также орфанной патологии.

**Практическая значимость работы** особенно высока с точки зрения доказанной возможности единого алгоритма ведения разновозрастных пациентов с единой нозологией - ишемическим инсультом. Реализацией доказательств рациональности такого подхода является разработка единых клинических рекомендаций по ишемическому инсульту, предназначенных для пациентов детской и взрослой возрастных категорий.

Подтвержденная автором возможность верификации патогенетических вариантов ишемического инсульта по классификации этиологических подтипов TOAST (выделены - Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) у пациентов молодого возраста в дальнейшем может быть использована и в качестве основы при разработке тактики персонализированной вторичной профилактики ИИ.

**Методы исследования** выбраны корректно и полностью соответствуют заявленной цели и поставленным в научной работе задачам; обоснованными являются критерии включения и невключения в исследование. Основную группу наблюдения составили 256 молодых пациентов, в группу сравнения вошли 54 ребёнка в возрасте от 7 до 17 лет; из них динамическую группу наблюдения составили 246 пациентов с ИИ молодого возраста и 47 детей. Контрольную группу для оценки вклада генетических полиморфизмов составили 117 здоровых добровольцев, подобранных по принципу «копи-пар». Объем выборки представляется достаточным для выполнения адекватных расчётов современными программами статистической обработки.

**Результаты исследования** описаны и представлены грамотно, выводы сформулированы на основании полученных при анализе результатов и правомерно трактуют данные. Научная работа выстроена методично и последовательно.

**Основные достижения исследования** состоят в доказательстве возможности выделения единой возрастной категории пациентов, перенёсших инсульт в нетипичном возрасте - как с клинической, так и с организационной точек зрения; результатах проведенного анализа ген-генных сетей с точки зрения влияния на

дебют и течение ИИ с учётом возрастного аспекта; создание предиктивных правил, основывающихся на данных острого периода ишемического инсульта - также в возрастном аспекте.

Высокорисковым для дебюта независимо от возраста подтверждено носительство NOS3: 786 CC (ОШ $\geq$ 4,4;  $p\leq$ 0,002). Комбинации однонуклеотидных замен в генах фибриногена и/или рецепторов тромбоцитов (ITGA2: 807 C>T, ITGB3: 1565 T>C) и/или PAI-1 достоверно повышают шанс раннего дебюта ИИ в нетипичном возрасте в 3,15 и более раза; комбинация носительства полиморфизмов генов NO-синтаз в любом возрасте также повышает шанс на тромботическое событие в 4,59 и более раза. Носительство 4–5 полиморфизмов генов тромбофильного спектра и 2 SNP генов регулятора тонуса сосудов достоверно повышает риск заболевания независимо от возраста (ОШ $\geq$ 4,59;  $p\leq$ 0,05), но не обладает предиктивной способностью в отношении развития инвалидности и рецидивирования в отдаленном периоде болезни.

Важным практическим значением обладают разработанные автором рекомендации по обследованию пациентов с ишемическим инсультом в нетипичном возрасте, в которое следует включить молекулярно-генетическое исследование (как минимум, по наиболее часто регистрируемым и прогностически неблагоприятным однонуклеотидным заменам), а также целенаправленный поиск орфанных заболеваний независимо от наличия других факторов риска и патогенетического варианта болезни.

**Выводы** соответствуют поставленным цели и задачам.

Все ключевые позиции содержания диссертации отражены в автореферате и в опубликованных работах, а также представлены автором в выступлениях, в т.ч. на конференциях всероссийского и международного уровня.

Принципиальных замечаний нет.

### **Заключение**

Таким образом, на основании изучения автореферата, 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», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24 - неврология и 3.1.21 – педиатрия, является самостоятельно выполненной, законченной научно-квалификационной работой, содержит решение крупной научной проблемы – анализ причин, вариантов дебюта и течения ишемического инсульта у пациентов в нетипичном возрасте и принципы прогнозирования исходов с учётом возрастного аспекта, клинических данных, характеристик однонуклеотидных замен генов протромботического спектра у таких больных. Исследование вносит

значительный вклад в теорию и практику здравоохранения. Диссертация полностью соответствует требованиям, п.9 (абзац 1) «Положения о присуждении учёных степеней» утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. с изменениями, внесёнными постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016г., предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24 - неврология и 3.1.21 – педиатрия.

Отзыв составил:

Руководитель

НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2

ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

д.м.н., проф., акад. РАН



Л.С. Намазова-Баранова

Подпись доктора медицинских наук, профессора, академика РАН, руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Лейлы Сеймуровны Намазовой-Барановой заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», доктор медицинских наук



Михайлова Анна Андреевна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Адрес: 119991, Российская Федерация, Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., д.2.

Тел.: 8 (499) 246 63 69, E-mail: noc@med.ru, сайт: <https://med.ru>

14.06.2024.

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Гусева Вадима Венальевича,  
представленной на соискание учёной степени доктора  
медицинских наук по специальностям 3.1.24 - неврология и 3.1.21 –  
педиатрия

**«Ишемический инсульт в нетипичном возрасте: предиктивное значение  
факторов риска, клинические и молекулярно-генетические показатели  
прогноза и формирования исходов»**

**Актуальность** выбранной темы научного исследования обусловлена наличием «белых пятен» практически по всем аспектам проблемы острых нарушений мозгового кровообращения в молодом и особенно в детском возрасте. Несмотря на относительно высокий риск летального исхода, необратимого неврологического дефицита и рецидивов после ишемического инсульта (ИИ) в нетипичном возрасте, большинство врачей-неврологов и тем более педиатров слабо представляют особенности этого заболевания и механически переносят терапевтические приёмы с типичных (пожилых) пациентов на эту возрастную категорию. В то же время известно, что спектр причин, способных реализоваться в виде дебюта ИИ включает до 70 нозологических единиц, а подходы к назначению терапии на всех этапах болезни ограничены, в том числе у детей многие препараты относятся категории «off-label». В настоящее время имеются сложности с использованием общепризнанных классификаций инсультов в этой возрастной группе пациентов, неизвестны предикторы неблагоприятных исходов, мало разработаны подходы к диагностике и к назначению мер вторичной профилактики. Перечисленные обстоятельства определили актуальность настоящего исследования.

**Научной новизной** работы прежде всего является впервые проведённая интегративная оценка факторов риска, вариантов течения и исходов ИИ в возрасте от 7 до 44 лет, при этом в работе показана сопоставимость этих факторов в исследуемых возрастных группах, что позволило впервые рассматривать детей и молодых взрослых как единую когорту больных в нетипичном возрасте.

Также продемонстрированы предиктивные свойства часто встречающихся в этом возрастном диапазоне полиморфизмов в генах тромбофильного риска. Так, наличие 4–5 SNP тромбофильного спектра и 2 SNP генов ГРС достоверно повышают вероятность ИИ в нетипичном возрасте в 5,18 и более раз ( $p \leq 0,001$ ). Также доказано, что генетический спектр у молодых взрослых и детей, перенёсших ИИ, достоверно не отличается.

Выявлены ген-генные сочетания, повышающие риск ИИ независимо от возраста, а также комбинации генов, повышающие риск ИИ исключительно у молодых пациентов.

Определена роль оценки по шкале Рэнкина, как прогностического критерия благоприятного прогноза у пациентов после с ИИ в молодом возрасте.

**Цель исследования** сформулирована чётко, задачи исследования служат поставленной цели, основные положения, доказательства и выводы убедительны и детально аргументированы.

**Методы исследования** выбраны соответственно поставленной цели и задачам, включают последовательный анализ неврологического статуса, результатов нейровизуализационных и ультразвуковых методик, детальное изучение генотипа и лабораторного фенотипа пациентов, а также скрупулезную оценку отдалённых последствий заболевания. Автором обследовано 256 молодых пациентов в возрасте от 18 до 44 лет и 54 ребёнка от 7 до 17 лет, которые наблюдались на протяжении 6 и более лет, а также обследовано 117 здоровых людей, набранных по методу «копи- пар». Объем выборки достаточен для выполнения поставленных задач и корректной обработки статистическими программами.

**Результаты исследования** интерпретируются корректно, дизайн исследования соответствует выбранным статистическим подходам и оцениваемой выборке больных. Автором проведён расчёт отношения шансов и показателей относительного риска, применён дискриминантный анализ, позволивший сформулировать ряд прогностических правил. Работа отличается методической обоснованностью, новаторским подходом к интерпретации полученных генетических комбинаций тромбофильного спектра и последовательностью изложения.

**Наиболее значимые результаты**, полученные в настоящей работе, состоят в уточнении роли генетически детерминированной тромбофилии как ведущего фактора риска ИИ в нетипичном возрасте, выделения прогностических правил исходов ИИ в отдалённом периоде, а также доказанной возможности рассмотрения пациентов в возрасте от 7 до 44 лет как единой когорты пациентов в нетипичном возрасте.

**Выводы** соответствуют поставленным цели и задачам.

Опубликованные работы, так же, как и автореферат, полностью отражают содержание диссертации.

Принципиальных замечаний нет.

В ходе изучения материалов, представленных в автореферате, возник следующий вопрос: какие ещё характеристики течения острого периода ИИ в данной возрастной категории пациентов (не исследованные в работе) могут быть перспективными с точки зрения прогнозирования отдалённых исходов заболевания в этом возрасте?

**Заключение.** Диссертация В.В.Гусева «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, является самостоятельно выполненной, законченной научно-квалификационной работой, совокупность положений которой содержит решение крупной научной проблемы, касающейся течения, тактики динамического наблюдения и прогнозирования исходов ишемических инсультов в нетипичном возрасте. Работа вносит значительный вклад в теорию и практику здравоохранения. Диссертация полностью соответствует требованиям, п.9 (абзац 1) «Положения о присуждении учёных степеней» утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации №842 от

24.09.2013 г. с изменениями, внесёнными постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016г., предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24 - неврология и 3.1.21 – педиатрия .

Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детских болезней и  
поликлинической педиатрии

 — Левитина Елена Владиславовна



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Тюменский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 625023, Российская Федерация, Тюменская область, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Тел. +7 (3452) 69-07-00

E-mail: [tgmu@tyumsmu.ru](mailto:tgmu@tyumsmu.ru)

<https://www.tyumsmu.ru/>