

Отзыв
официального оппонента
члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук,
профессора Жданова Константина Валерьевича
на диссертационную работу Кривошеевой Натальи Михайловны
«Клинико-патогенетические особенности острых нарушений
мозгового кровообращения при новой коронавирусной инфекции»,
представленной на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальностям: 3.1.22. Инфекционные болезни и
3.1.24. Неврология

Актуальность темы выполненной диссертационной работы

В конце января 2020 г. коронавирусная инфекция COVID-19 стремительно распространилась по всему миру, что привело к серьезным проблемам в области общественного здравоохранения, и 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила пандемию новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 является высоко контагиозным инфекционным заболеванием, которое оказывает системное воздействие, в том числе на кроветворную систему и гемостаз. Известно, что вирус SARS-CoV-2 поражает напрямую как ткань легких, так и ткани других органов, как в артериальном, так и в венозном эндотелии. Вирусные частицы, проникая в ткани, вызывают воспаление и запускают реакции, которые приводят к гиперкоагуляции. Ишемический инсульт головного мозга может быть первым клиническим проявлением коронавирусной инфекции COVID-19 вне зависимости от факторов риска развития сердечно-сосудистых событий и наличия клинически видимых симптомов инфекционного заболевания.

С учетом вышеизложенного, диссертационная работа Кривошеевой Н.М., посвященная определению клинико-патогенетических особенностей острых нарушений мозгового кровообращения при новой коронавирусной инфекции, выявлению факторов риска, способствующих развитию острых нарушений мозгового кровообращения в периоде реконвалесценции новой

коронавирусной инфекции, является актуальной для современной науки и практической медицины.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

В диссертационном исследовании осуществлен системный подход к выявлению клинических особенностей течения острых нарушений мозгового кровообращения, ассоциированных с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, определению факторов риска, способствующих развитию инсульта в периоде реконвалесценции, таких как сохраняющиеся повышенные показатели лейкоцитов, уровень D-димера, ЛПНП и общего холестерина, и группа риск, в которую вошли мужчины молодого и среднего возраста с ИМТ выше нормы (25,0 и более).

Автором описаны патоморфологические изменения у умерших пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения в период реконвалесценции COVID-19, характеризующиеся системностью поражения различных органов и тканей.

В своей работе автором проанализированы факторы генетической предрасположенности у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения, ассоциированными с коронавирусной инфекцией COVID-19. Выявлено незначительное влияние генетических факторов на развитие острого нарушения мозгового кровообращения у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19, что позволяет сделать вывод о том, что коронавирусная инфекция COVID-19 сама по себе является фактором риска развития ишемического инсульта.

Теоретическая и практическая значимость

Диссертантом на современном методическом уровне выявлены особенности течения острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19, которые позволили получить новые данные о причинах высокого риска развития

тяжелого инсульта после перенесенной новой коронавирусной инфекции. С использованием современных методов статистического анализа проанализировано незначительное влияние генетических факторов на развитие острого нарушения мозгового кровообращения у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19. Разработан научно обоснованный алгоритм лечебно-диагностической тактики ведения больных с COVID-19, имеющих факторы высокого риска развития ОНМК в периоде реконвалесценции COVID-19, ранее не включенный в рекомендации наблюдения за пациентами с коронавирусной инфекцией COVID-19.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом

Диссертационная работа построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, алгоритма тактики наблюдения пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 в периоде реконвалесценции, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и списка использованной литературы. Работа изложена на 190 страницах машинописного текста. Указатель цитируемой литературы содержит 183 источника, в том числе 165 иностранных. В работе представлены 48 таблиц, 60 рисунков, 3 клинических примера.

Во введении обосновывается актуальность темы, сформулированы цель и задачи, которые последовательно раскрываются в последующих главах.

Обзор литературы построен логически грамотно, последовательно, представлены общие сведения о симптомах COVID-19, патогенезе заболевания, рассмотрены основные проявления поражения нервной системы при коронавирусной инфекции, подробно описаны различные аспекты острых нарушений мозгового кровообращения при новой коронавирусной инфекции.

Автором проведен тщательный статистический анализ и сравнение всех полученных данных в исследуемых группах. Выявлено, что коронавирусная инфекция COVID-19 привела к изменению структуры острых нарушений мозгового кровообращения в сторону увеличения доли ишемических инсультов и снижения частоты геморрагических инсультов. Установлено, что ОНМК осложняет течение коронавирусной инфекции COVID-19 и увеличивает летальность, особенно в подгруппе молодых пациентов и пациентов среднего возраста, не отягощенных хроническими заболеваниями. Выявлено, что ОНМК может являться атипичным симптомом COVID-19 и приводить к летальному исходу даже при отсутствии выраженного поражения легких. Определены прогностические критерии риска развития острых нарушений мозгового кровообращения в разные периоды инфекционного процесса коронавирусной инфекции COVID-19. Так установлено, что факторами риска развития ОНМК в периоде реконвалесценции новой коронавирусной инфекции являются высокий уровень лейкоцитов, повышение уровня D-димера в остром периоде COVID-19, повышение ЛПНП. Кроме того, у мужчин факторами риска развития ОНМК в периоде реконвалесценции новой коронавирусной инфекции являются молодой и средний возраст, ИМТ выше нормы, наличие сахарного диабета, а также фибрилляции предсердий. Показано, что патоморфологические изменения у пациентов, перенесших COVID-19, вне зависимости от возраста характеризуются системными проявлениями. Установлено, что вклад генетических факторов в группе «Инсульт при COVID-19» менее значителен по сравнению с выборкой «Инсульт до пандемии», что свидетельствует о том, коронавирусная инфекция COVID-19 является самостоятельным фактором риска развития ишемического инсульта.

Диссертация иллюстрирована в достаточной степени, представлено большое количество наглядных рисунков и таблиц, приведены 3 подробных клинических случая по теме диссертации.

Выводы работы соответствуют поставленным целям и задачам.

Обоснованность, достоверность и объективность полученных соискателем результатов, выводов и рекомендаций

Диссертация Кривошеевой Н.М. базируется на репрезентативном объеме выборок и адекватности методических подходов. Обращает на себя внимание большое количество наблюдений, включенных в исследование: 324, отражены критерии включения и невключения пациентов в исследование. Пациенты разделены на несколько групп в зависимости от времени развития острых нарушений мозгового кровообращения при COVID-19. Группу сравнения составили 82 пациента с ОНМК без COVID-19. Всем пациентам проведено развернутое клиничко-неврологическое обследование, комплексная лабораторно-инструментальная диагностика, 141 пациенту выполнен анализ генетических полиморфизмов для определения индивидуальной предрасположенности к ишемическому инсульту у больных COVID-19. У 15 пациентов, умерших от ОНМК в периоде реконвалесценции COVID-19, выполнено патоморфологическое исследование различных органов и тканей в сравнении с 10 умершими пациентами без коронавирусной инфекции того же возраста.

Полученные автором научные результаты, выводы и практические рекомендации научно обоснованы, статистически значимы, аргументированы, отражают суть исследования, удовлетворяют современным требованиям и соответствуют названию диссертации, цели и поставленным задачам.

Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию нет. В работе имеется ряд опечаток и стилистических неточностей, не повлиявших на качество работы.

Работа отличается целостностью, завершенностью, соответствием диссертации автореферату, опубликованным научным работам и научным специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни и 3.1.24. Неврология

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Личное участие автора в выполнении диссертации и подготовке печатных работ не вызывает сомнений. Автором самостоятельно осуществлено планирование, организация и проведение исследования по всем разделам диссертации: выбор темы, формулировка целей, задач и дизайна исследования, отбор пациентов, клиническое обследование пациентов, контроль забора и транспортировки биоматериала в лаборатории, проведение аналитического обзора зарубежной и отечественной литературы, выполнение статистических анализов полученных результатов, систематизация полученных результатов, формулирование выводов и практических рекомендаций. Подготовлен материал для публикаций.

Научные результаты диссертационного исследования опубликованы в 8 печатных работах, в том числе в 4 журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, для публикации основных научных результатов диссертации, 4 докладах на конференциях.

Оценивая работу Кривошеевой Н.М. в целом положительно, хотелось бы задать диссертанту следующие вопросы уточняющего характера:

1. Как Вы считаете, чем можно объяснить наличие среди выявленных Вами основных факторов риска развития острого нарушения мозгового кровообращения в периоде реконвалесценции новой коронавирусной инфекции повышения уровня лейкоцитов и D-димера?
2. С чем, по Вашему мнению, может быть связано изменение структуры острых нарушений мозгового кровообращения в сторону увеличения доли ишемических инсультов и снижения частоты геморрагических инсультов у пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, связано ли изменение этого соотношения с периодом течения заболевания?

Заключение

Диссертация Кривошеевой Натальи Михайловны «Клинико-патогенетические особенности острых нарушений мозгового кровообращения при новой коронавирусной инфекции», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по оптимизации диагностики и выявлению рисков развития острых нарушений мозгового кровообращения при коронавирусной инфекции COVID-19 на основании изучения клинико-патогенетических особенностей цереброваскулярной патологии у больных в остром периоде и периоде реконвалесценции инфекции, анализа влияния различных факторов на течение и исход новой коронавирусной инфекции, что имеет существенное научно-практическое значение для инфекционных болезней.

Работа Кривошеевой Натальи Михайловны по актуальности, уровню и объему проведенных исследований, теоретической и научно-практической значимости соответствует требованиям п. 9. «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013г. (с изменениями Постановления Правительства РФ № 101 от 26.01.2023 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни и 3.1.24. Неврология.


Отзыв о научно-практической ценности диссертационной работы Кривошеевой Н.М. обсужден и утвержден на заседании кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-

медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (протокол № 12 от 25.04.2023 года).

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.07.2015 года), необходимых для работы диссертационного совета Д 64.1.010.01

Официальный оппонент:

Начальник кафедры инфекционных болезней
(с курсом медицинской паразитологии
и тропических заболеваний)
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
имени С.М. Кирова» МО РФ
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор


Жданов Константин Валерьевич

_____ 2023 года /

Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6
Телефон: 7 (812) 667-71-18
Сайт: <http://vmeda.mil.ru>
Электронная почта: vmeda-nio@mil.ru

Подпись члена-корреспондента РАН, д.м.н., профессора
Жданова Константина Валерьевича заверяю:


1
01
16.