

**ОТЗЫВ**  
**ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА,**  
**доктора медицинских наук, доцента Эллы Юрьевны Соловьевой о**  
**диссертационной работе Бахаревой Ольги Николаевны на тему**  
**«Ишемический инсульт: ковид-ассоциированная форма», представленной на**  
**соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности**  
**3.1.24. Неврология**

**Актуальность диссертационного исследования**

В период распространения COVID-19 появилось множество публикаций, свидетельствующих о его нейротропности, а также данные об изменении тяжести нарушения мозгового кровообращения на фоне его распространения. В клинической практике особую актуальность приобретает иммунологический мониторинг патологических процессов, который позволяет прогнозировать исход инсульта. Однако остается не изученной роль провоспалительных цитокинов в патогенезе ишемического инсульта (ИИ) на фоне COVID-19. Кроме того, опубликовано недостаточно работ, посвященных особенностям нейросоматического статуса данной категории больных в зависимости от тяжести инсульта, от которых зависит характер его исходов, степень инвалидизации и качество жизни пациентов. В связи с этим особый интерес представляло уточнение клинических и патогенетических особенностей течения ковид-ассоциированного ИИ как модели инфаркта мозга с установленным нейротропизмом для разработки превентивных технологий повторных сосудистых событий и коррекции утраченных функций в условиях новых инфекционных вызовов.

Результаты проведенного исследования расширяют представления о вариативности течения ИИ при его развитии в период пандемии COVID-19. Установлены отличительные клинические, патогенетические, морфологические характеристики течения ковид-ассоциированного ИИ, что дает основание для выделения его в самостоятельную форму инфаркта мозга.

Проблема поиска особенностей патогенетических механизмов формирования ишемического инсульта в условиях новых инфекционных вызовов является фундаментом для разработки адресных программ лечебно-

реабилитационного сопровождения больных ИИ в зависимости от тяжести его проявлений, чему и посвящена диссертационная работа Бахаревой Ольги Николаевны, поэтому, безусловно, является, перспективной, как в фундаментальном, так и прикладном аспектах.

Цель и задачи диссертационного исследования поставлены корректно. Структура диссертации традиционная и соответствует поставленным задачам.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

В диссертационном исследовании Бахаревой Ольги Николаевны осуществлен комплексный подход в обосновании патогенетических механизмов формирования ковид-ассоциированного ИИ как самостоятельной формы инфаркта мозга, и учитывает не только этиологические, нейросоматические, но и морфологические, иммунологические механизмы формирования ИИ.

Впервые получены свидетельства патогенетической обособленности ковид-ассоциированного ИИ, обусловленные замкнутым кругом системных нарушений в основных органах-мишенях вследствие цитотоксического действия вируса и сопровождающиеся острой воспалительной васкулопатией и тромбозом крупных артерий головного мозга в сочетании с лимфоидной периваскулярной и оболочечной инфильтрацией по типу системного васкулита. Доказана роль факторов острой фазы воспаления и иммунопатологического процесса в формировании структуры нейросоматического статуса больных ковид-ассоциированного ишемического инсульта.

На основании теоретических положений, разработанных в ходе проведения данного диссертационного исследования, впервые с применением кластерного анализа разработан способ определения степени тяжести больных ишемическим инсультом. Кроме того, впервые, для разработки превентивных технологий коррекции и профилактики моторных нарушений, создан способ прогнозирования постинсультной контрактуры верхней конечности.

Полученные данные патогенетической обособленности ковид-ассоциированного ИИ значительно дополняют имеющиеся сведения и могут быть использованы специалистами практического звена здравоохранения при

формировании индивидуальной программы реабилитации. Кроме того, разработанные программы ЭВМ, в том числе, для прогнозирования исхода заболевания на основе степени ограничения способности к самообслуживанию, позволят в дальнейшем проводить разработку моделей лечебно-реабилитационных программ амбулаторного этапа, с применением дистанционных технологий, в условиях новых инфекционных вызовов.

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

Диссертационная работа Бахаревой Ольги Николаевны представляет собой самостоятельное научное исследование, выполненное на высоком уровне. Полученные данные основаны на изучении достаточного объема фактического материала ( $n = 1202$  больных) с использованием современных методов обследования, проведения адекватного качественного и количественного анализа с применением статистической обработки с помощью лицензионного программного обеспечения StatSoft STATISTICA 10.0.1011.0 Russian Portable и включал определение средних и выборочных долей, оценку статистической значимости межгрупповых различий, анализ характеристических кривых, линейной и логистической регрессии, методы вариационной статистики и корреляционного анализа. Это позволило автору на основании полученных данных и установленных впоследствии статистических различий сделать обоснованные выводы, которые логично следуют из содержания работы и соответствуют поставленным задачам, а также сформулировать актуальные практические рекомендации по тактике ведения больных ИИ в условиях новых инфекционных вызовов.

Объектом исследования являлись больные ИИ и ковид-ассоциированной формой ИИ старше 18 лет, обследованные в 2 временных периода: 1 период – 2016-2019 гг. и 2 период – 2020-2022 гг. Дизайн исследования включал одноцентровое клиническое наблюдательное исследование, которое объединило 4 независимых выборки.

1. Изучение аналитической отчетности ЛПУ Тверской области о влиянии пандемии коронавирусной инфекции на демографические параметры структуры ЦВБ.
2. Одномоментное сравнительное исследование клинико-демографических критериев

инсульта больных ШРМ 1-6 баллов в период распространения пандемии на основании анализа выписных эпикризов. 3. Патоморфологическое исследование органов-мишеней больных ИИ на основе изучения протоколов патологоанатомического, гистологического исследования и прижизненных данных посмертных эпикризов в до- и ковидном периоде. 4. Проспективное сравнительное исследование особенностей течения и исходов у больных ковид-ассоциированным ИИ с ШРМ 4-6 баллов. Работа имела методологическую основу опыта участия в государственном федеральном пилотном проекте «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации».

### **Теоретическая и практическая значимость полученных результатов**

Результаты исследования были внедрены в образовательном процессе при формировании общеобразовательных и профессиональных компетенций у обучающихся на кафедре неврологии, реабилитации и нейрохирургии, кафедре медицинских информационных технологий и организации здравоохранения, общей врачебной практики и семейной медицины ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. Основные результаты исследования представлены в лекционном курсе для студентов, клинических ординаторов, врачей специалистов на ФПДО, обучающихся по специальности «Неврология» и «Физическая и реабилитационная медицина» на кафедре неврологии, реабилитации и нейрохирургии Тверского ГМУ Минздрава России. Практические рекомендации внедрены в деятельность медицинских организаций, осуществляющих, специализированную помощь (клиника и амбулаторно-поликлиническое отделение поликлиники ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, ГБУЗ БСМП, ГБУЗ ГКБ №7 г. Твери).

Сформулированные практические рекомендации нашли свое отражение в процессе обучения студентов, ординаторов и специалистов: неврологов, терапевтов, врачей ФРМ.

### **Структура и оформление работы**

Рукопись диссертационной работы Бахарева Ольги Николаевны является законченным научным трудом, в котором достигнута поставленная цель и решены задачи исследования. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы

«Материалы и методы», семи глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 262 источника, из них 146 на русском языке и 116 на английском языке, приложений. Диссертация изложена на 264 страницах, иллюстрирована 46 рисунками, 12 таблицами.

Во введении изложена актуальность проблемы, четко сформулированы цель и задачи исследования, описана научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, указаны положения, выносимые на защиту. Приводятся сведения об апробации работы на российских и международных конференциях и внедрении результатов в практическое здравоохранение и учебный процесс

Обзор литературы удачно скомпонован, базируется на основательно проанализированных современных отечественных и зарубежных источниках и представляет собой подробное описание современного состояния проблемы заболеваемости, смертности и инвалидизации ИИ. Кроме того, описывает основные патофизиологические механизмы формирования ишемического поражения мозга. Приводя подтверждения нейротропизма SARS-Cov-2, дает морфологическое обоснование особенностей формирования поражения центральной нервной системы и органов-мишеней.

Глава «Материалы и методы исследования» дает полное представление об использованных автором инструментах научного исследования. Подробно описываются использованные клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, а также статистические методики. Диссертантом использовано большое разнообразие клинических шкал, позволяющих унифицировать результаты динамического статуса больных ИИ. Отдельно приведены ключевые лабораторные методики, использованные для выполнения задач исследования. Использованные методы адекватны поставленным цели и задачам диссертационной работы.

В главах с 3 до 9 приведены результаты собственных исследований, полученных автором. Третья-четвертая главы диссертационного исследования

посвящены изучению особенностей клинико-демографических маркеров инсульта в период распространения COVID-19. С этой целью глубоко изучена медико-демографическая структура населения Тверского региона в до- и ковидном периоде. Выявлены возрастнo-половые отличия ИИ, что требует учета при планировании диспансерного наблюдения больных с коморбидной патологией на амбулаторном этапе.

Пятая глава, повествующая об эпидемиологической характеристике ковид-ассоциированного ИИ у больных с наличием ограничений способности к самообслуживанию по шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ) 4–6 баллов, является ядром патогенетического обоснования ковид-ассоциированного ИИ как отдельной формы ИИ. Где приведены не только нейровизуализационные маркеры его структурных нарушений, но и показано лабораторное обоснование особенностей взаимного влияния иммунологических маркеров и факторов острой фазы воспаления у данной категории больных.

Шестая глава является фундаментом морфологического обоснования патогенетической обособленности ковид-ассоциированного ИИ и укрепляет основные положения диссертационного исследования, выносимые на защиту. Глава наглядно иллюстрирована рисунками микропрепаратов патогистологического исследования органов-мишеней больных ИИ.

Седьмая глава логично раскрывает особенности клинических проявлений и выраженность ограничения способности к самообслуживанию больных с ковид-ассоциированным ИИ.

Восьмая глава наглядно демонстрирует характер исходов ИИ в зависимости от его исходной тяжести и возможностей лечебно-реабилитационного сопровождения больных, тем самым являясь мощным обоснованием необходимости разработки превентивных технологий, в том числе с применением дистанционных форм, для своевременного оказания помощи больным ИИ.

Девятая глава описывает новые перспективы, а также альтернативные возможности лечебно-реабилитационных мероприятий амбулаторного этапа у больных ишемическим инсультом, что позволит выстроить логичные алгоритмы

оказания помощи больным ИИ в условиях новых инфекционных вызовов.

В каждой главе проведено аргументированное обсуждение полученных данных исследования. Все приведенные в тексте, таблицах и рисунках результаты статистически обработаны, указаны отличия. Заключение базируется исключительно на статистических закономерностях.

Заключение содержит анализ полученных данных в сравнении с результатами отечественных и зарубежных авторов.

Выводы и практически рекомендации структурированы и логично следуют из поставленной цели и задач, основываются на полученных статистически значимых результатах диссертационного исследования.

Приложения содержат иллюстрации свидетельств интеллектуальной собственности диссертанта.

Автореферат диссертации в полной мере отражает результаты и выводы диссертационного исследования, включает все положения работы и полностью соответствует основным стандартам ВАК при Минобрнауки России.

### **Полнота опубликования результатов исследования**

По материалам диссертации опубликовано 31 научный труд, из них 17 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований, 1 глава научной монографии. Получено 2 патента РФ на изобретение, 3 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ. Статьи полностью отражают суть и содержание диссертационной работы.

### **Замечания и вопросы к диссертационной работе**

Принципиальных замечаний к работе нет. Вместе с тем возникло несколько вопросов:

1. Чем обусловлена необходимость прогнозирования исходов ишемического инсульта, отраженная в цели диссертации?

2. С чем связана необходимость анализа патоморфологического и гистологического исследования не только головного мозга, но и органов-мишеней больных ишемическим инсультом?

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Бахаревой Ольги Николаевны на тему «Ишемический инсульт: ковид-ассоциированная форма», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является самостоятельным, законченным научно-квалификационным трудом и содержит решение актуальной научной проблемы – прогнозирование исходов и разработка лечебно-реабилитационных программ на основе комплексного подхода по изучению эпидемиологических, патогенетических, морфологических и клинических особенностей ковид-ассоциированного ИИ.

По своей актуальности, методам и объему проведенных исследований, научному содержанию, новизне, достоверности и значимости результатов диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор, Бахарева Ольга Николаевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой неврологии ФДПО  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
(Пироговский Университет),  
доктор медицинских наук, доцент



Элла Юрьевна Соловьева

Подпись доктора медицинских наук, доцента Соловьевой Э.Ю. заверяю:

Ученый секретарь  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
(Пироговский Университет), к.м.н., доцент



О.М. Демина

« 9 » декабря 2024 г.

Рабочий адрес: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6  
Рабочий телефон: 8 (495) 434-03-29  
e-mail: rsmu@rsmu.ru