

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

**РЯБИНКИНОЙ ЮЛИИ ВАЛЕРЬЕВНЫ**

**«Венозные тромбоэмболические осложнения при критических состояниях в неврологии: патогенез, факторы риска, профилактика и лечение», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.11 – нервные болезни и 14.01.20 – анестезиология и реаниматология**

**Актуальность темы.** В последние десятилетия в медицине критических состояний наблюдается поступательная мультидисциплинарная интеграция. Появившаяся возможность детального мониторинга и протезирования жизненноважных функций в условиях современных отделений реанимации существенно повлияла на выживаемость больных и пострадавших. Однако, значительно возросла доля пациентов, получающих длительную аппаратную вентиляцию и другие методы интенсивной терапии, в связи с чем, значимо увеличилось влияние осложнений и синдрома полиорганной недостаточности на госпитальную летальность. Венозные тромбоэмболические осложнения и, прежде всего, тромбоэмболия легочной артерии и ее ветвей (ТЭЛА) почти всегда сопровождают фатальный исход, либо сами являются причиной гибели пациентов с критическими неврологическими состояниями.

Несмотря на то, что венозные осложнения известны давно и, для профилактики некоторых видов этих осложнений существуют методические рекомендации, написаны главы руководств, частота их возникновения растет, а практика применения профилактических мер остается стихийной и умозрительной. В связи с чем разработка системного и персонализированного подхода к проблеме оказания комплексной помощи пациентам в критических состояниях по лечению и профилактике экстрацеребральной патологии и венозных тромбоэмболических осложнений представляется одной из наиболее актуальных проблем, которой посвящено диссертационное исследование Ю.В. Рябкиной. Крайне актуальным аспектом выбранной темы является отсутствие надежных критериев для правильной и своевременной постановки диагноза, остается неясным вопрос, может ли при планировании профилактических мероприятий у этой категории пациентов применяться скрининговая оценка риска тромбоэмболических осложнений. Дополнительным аргументом в пользу актуальности диссертационного исследования Ю.В. Рябкиной служит факт постоянного поиска новых интегральных диагностических методов для венозных тромбоэмболий.

Наличие многогранной проблемы, отсутствие в специализированной литературе комплексных данных, посвященных диагностическим алгоритмам, изучению эффективности профилактических мер при тяжелых заболеваниях центральной нервной системы подтолкнуло автора к формулировке главной цели работы: исследование основных патогенетических механизмов, факторов риска развития ВТЭО, эффективной их профилактики и лечения у пациентов с наиболее тяжелыми заболеваниями нервной системы, находящихся в критических состояниях. Неслучайно одной из центральных идей работы, выдвинутой автором, стала прогностическая оценка факторов риска тромбоэмболических осложнений.

Трудность решения поставленных задач обусловлена трудностью дифференцированного анализа симптомов

Автором был выполнен детальный анализ совокупной информации: этиологии, патогенеза, частоты возникновения тромбозов и диагностических сведений поражения нервной системы при критических состояниях. Особую ценность, среди вопросов, поставленных автором к рассмотрению, имеет поиск факторов риска и причинно-следственной связи развития венозных осложнений с динамикой критических состояний. Традиционно, относимые к компетенции врача анестезиолога-реаниматолога эти вопросы сегодня не могут решаться без участия невролога.

Главные компоненты научной концепции работы просматриваются в сформулированных автором положениях, выносимых к защите: венозные тромбоэмболии обусловлены двумя патогенетическими составляющими – повышением прокоагулянтной активности крови и опосредованным повреждением сосудистой стенки. При этом ведущими факторами, по мнению автора, является острая инфекционная патология, факт проведения ИВЛ, глубокие расстройства движений в конечностях, а также наличие катетера в центральной вене. Крайне важным автор считает необходимость активного диагностического поиска, т.к. патологические изменения в системе нижней полой вены в большинстве случаев не имеют местных клинических проявлений.

**Научная новизна работы** несомненна. Исследование содержит значительную часть абсолютно оригинальных данных, большинство из которых обобщены и опубликованы впервые. Ю.В. Рябинкиной принадлежит приоритет в обнаружении прогностических специфических индикаторов развития ВТЭО для ишемического/геморрагического инсульта и синдрома ГБ (демиелинизирующей и аксональных форм), а также гемостазиологические предикторы, что, в свою очередь, позволило автору выделить группу «наиболее высокого риска».

В ходе исследования впервые были систематизированы наиболее значимые для диагностике ТЭЛА клинические симптомы в критических неврологических состояниях и

был разработан алгоритм неинвазивной диагностики ТЭЛА с оценкой тяжести течения, который позволил оптимизировать тактику лечения и улучшить исходы неврологических заболеваний. Впервые был унифицирован подход в оценке данных аутопсии и клинических сведений всех случаев ТЭЛА при геморрагическом и ишемическом инсульте в сопоставлении с клинико-лабораторными и инструментальными данными.

Мировой приоритет имеет комплексное изучение всех аспектов венозного тромбообразования у пациентов с различными формами синдрома Гийена-Барре.

**Научная и практическая значимость.** Высокая научная и практическая значимость работы обусловлена глубокой детализацией клинических, ультразвуковых, лабораторных сведений для одной из самых тяжелых групп пациентов – больных с тяжелой степенью неврологических расстройств в критическом состоянии. Практическая значимость полученных автором результатов неразрывно связана с новизной исследования, прежде всего данные исследования, позволяют судить о необходимости проведения профилактической и прогностической оценки рисков развития осложнений.

В работе детально проанализированы и раскрыты важные аспекты формирования венозных осложнений. Эти сведения точно согласуются с результатами аутопсии, имеют патогномоничные признаки структурного повреждения. Автором разработаны и внедрены в клиническую практику алгоритм неинвазивной диагностики ТЭЛА и протокол профилактики ВТЭО у неврологических пациентов в критических состояниях, что позволило улучшить качество медицинской помощи пациентам «наиболее высокого» риска развития ВТЭО. Обоснованная автором необходимость более строгого контроля за стабильностью кровообращения, обязательного купирования системного воспалительного ответа, точного проведения мероприятий интенсивной терапии позволяет избежать гипо- и/или реперфузионного повреждения

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций.**

Результаты, полученные автором, убедительно свидетельствуют о масштабности проведенной работы и значительном творческом вкладе соискателя. В целом поставленные цель, задачи и положения, выносимые на защиту Ю.В.Рябкиной были реализованы и нашли отражение в выводах и практических рекомендациях. Некоторые из них заслуживают отдельного внимания. Так, в своей работе, автор убедительно, используя метод формирования подгрупп и модифицируя цели для статистического анализа, доказывает наличие угрозы развития или прогрессирования тромбоэмболических осложнений, а также значимое снижение риска на фоне лечебной программы.

Репрезентативность результатов, полученных автором, подтверждается внушительной выборкой клинических наблюдений – 454 нейрореанимационных больных. Пациенты в

группах наблюдения были достаточно однородны по тяжести процесса, возрасту. Оценка состояния пациентов и подтверждение диагностических суждений проводились с использованием современных методов тестирования, электрофизиологических и лучевых методов диагностики, общепринятых шкал оценки тяжести. Глубина неврологических расстройств и расстройств кровообращения определялась автором на основании ультразвуковых методов нейрофизиологических и нейроморфологических исследований, что несомненно способствует доверительному отношению к полученным в работе результатам.

Несомненным аргументом в пользу достоверности и обоснованности результатов и выводов, сделанных автором, является многосторонний сравнительный статистический анализ полученных данных с использованием программы Statistica for Windows (версия 8,0). Применены параметрические и непараметрические методы анализа, ROC-анализ, описательная статистика с вычислением абсолютного и относительного количества пациентов, среднего значения, квадратичного отклонения, максимального и минимального значения по выборке, медианы, 25% и 75% квартилей. Для сравнения двух независимых групп использовался критерий U-Манн-Уитни. Для повторных измерений применяли математический парный тест Вилкоксона. Разница частот между группами оценивалась по таблицам сопряженности с помощью критерия  $\chi^2$ .

Ряд выводов диссертационной работы отражает результаты детального изучения статистической ценности и степени влияния различных факторов на глубину и скорость прогрессирования расстройств венозного кровообращения и риска эмболических осложнений.

#### **Реализация и публикация основных результатов диссертации в научной печати.**

По теме диссертации опубликовано 45 научных работ, в том числе опубликовано 10 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Получен патент на изобретение.

**Содержание и структура диссертации.** Диссертация изложена на 267 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, глав, отражающих результаты собственных исследований, главы обсуждения результатов, выводов, научной новизны, теоретической и практической значимости, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы (52 отечественных и 205 зарубежных источников). Работа содержит 59 таблиц и 72 рисунка.

Текст диссертации написан хорошим языком, замечаний к оформлению и стилю изложения нет, в некоторых местах встречаются длинные сложноподчиненные конструкции, затрудняющие восприятие.

**Имеется несколько вопросов.**

1. Можно ли, с Вашей точки зрения, учитывая многофакторную этиологию развития нарушений венозного кровообращения, рассчитывать на эффективность профилактического назначения комплекса препаратов, снижающих воздействие воспалительного компонента (НПВС + антигистаминные, глюкокортикоиды)? Если да, то в какие сроки? Какие препараты предпочтительны?

2. Считаете ли Вы необходимым и возможным учет генетической составляющей риска тромбофилии – ген-модифицированных факторов? Если да, то какие из них наиболее значимы? Каким образом возможна профилактика в остром периоде заболевания?

3. Имеет ли значение страна (компания) – производитель венозных/артериальных портов для повышения риска венозных тромбоэмболических осложнений? Что имеет больший тромбогенный потенциал – тип материала, его качество или длительность использования устройства в конкретном случае?

В целом, результаты, полученные автором, убедительны. Приведенные вопросы носят дискуссионный характер и не умаляют научно-практической значимости полученных результатов, правомерности основных защищаемых положений и выводов данной диссертационной работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа Юлии Валерьевны Рябинкиной, выполненная при научном консультировании члена-корреспондента РАН, профессора Михаила Александровича Пирадова и академика РАН, профессора Бориса Рувимовича Гельфанда является самостоятельным, выполненным на высоком научном уровне, законченным научно-квалификационным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение крупной научной проблемы – совершенствование оказания помощи пациентам с заболеваниями центральной и периферической нервной системы, находящихся в критических состояниях. Полученные автором результаты достоверны, выводы и заключения обоснованы. Работа включает новые методические подходы, в ней приведен большой фактический материал. Полученные клиническо-инструментальные данные, их анализ тщательно обоснованы статистически.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертационная работа Рябинкиной Юлии Валерьевны «Венозные тромбоэмболические осложнения при критических состояниях в неврологии: патогенез, факторы риска, профилактика и лечение» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук согласно п. 9 Положения о порядке присуждения ученых

