



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ НЕЙРОХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.Н. БУРДЕНКО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(ФГАУ «НИИ НХ» Минздрава России)

ОГРН: 102773937508; ИНН/КПП: 7710103758/771001001

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Савина Ивана Анатольевича на диссертационную работу Рябинкиной Юлии Валерьевны «Венозные тромбоемболические осложнения при критических состояниях в неврологии: патогенез, факторы риска, профилактика и лечение», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.11 - «Нервные болезни» и 14.01.20 - «Анестезиология и реаниматология»

### 1. Актуальность темы исследования

При отсутствии адекватной профилактики венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО), ТЭЛА является причиной летального исхода у каждого пятого пациента с инсультом, даже в условиях современной многопрофильной клиники. Как показывает многолетний опыт лечения пациентов с инсультом и синдромом Гийена-Барре (СГБ), подход к диагностике, профилактики и лечению ВТЭО, далек от персонализированного. Прежде всего, это связано с отсутствием надежных диагностических критериев ВТЭО у пациентов в критических состояниях с повреждением ЦНС. Также нет единого мнения о времени начала и методах профилактики ВТЭО у пациентов с инсультом и СГБ, находящихся по тяжести состояния в отделении реанимации. Отсутствие комплексных исследований, посвященных всем аспектам венозного тромбообразования, у пациентов и с инсультом и особенно с СГБ, определило актуальность этой диссертационной работы.

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

Достоверность выводов, основанных на данных, полученных в диссертационном исследовании, не вызывает сомнений, так как они базируются на большом, тщательно проанализированном клиническом материале (454 наблюдения). Отсутствие большого числа критериев включения и исключения из исследования, позволяет считать результаты данного исследования репрезентативными для всей популяции больных с Инсультами, и СГБ, находящихся в критических состояниях. В работе использованы современные методы обследования, соответствующие задачам исследования.

## **3. Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Впервые выявлена группа «наибольшего риска» развития ВТЭО для ишемического, геморрагического инсульта, демиелинизирующей и аксональных форм СГБ, что позволит индивидуализировать профилактику, и снизит частоту фатальных тромбоэмболий.

Установлены клинические симптомы, наиболее валидные в диагностике ТЭЛА, у неврологических пациентов, в критических состояниях, что позволило разработать алгоритм неинвазивной диагностики ТЭЛА, и, в результате улучшить исходы неврологических заболеваний.

Выявлены гемостезиологические предикторы развития ВТЭО, при тяжелом течении инсульта, как ишемического, так и геморрагического, что углубило фундаментальные представления о патогенезе ВТЭО у этой категории пациентов.

Анализ уникального патологоанатомического материала, при скрупулезном сопоставлении с клиническими и инструментальными

данными, позволил выявить причины как не диагностированной ТЭЛА, так и причины гипердиагностики ТЭ осложнений.

Проведено комплексное изучение всех аспектов венозного тромбообразования у пациентов с различными формами синдрома Гийена-Барре, что позволило улучшить диагностический и профилактический комплекс ТЭ осложнений у этой группы больных.

#### **4. Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертации опубликовано 45 печатных работ, из которых 10 – статьи в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации. Они полностью отражают положения и методы исследования представленной работы.

Основные положения работы представлены на I и II Национальном конгрессе «Неотложные состояния в неврологии» (Москва 2009, 2011); XIII съезде ФАР (г. Санкт-Петербург, 2012), X Всероссийском съезде неврологов с международным участием (Нижний Новгород 2012); Конгрессе European Federation of Neurological Society in Istanbul (Turkey, 2014); III Российском международном конгрессе «Цереброваскулярная патология и Инсульт» (г. Казань 2014); Рунейро (г. Санкт-Петербург, 2014 г).

#### **5. Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом**

Диссертация изложена на 267 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 6 глав, отражающих результаты собственных наблюдений, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, состоящего из 257 источников (52 отечественных и 205 зарубежных), иллюстрирована 59 таблицами и 72 рисунками.

Во введении отражено общее состояние проблемы ВТЭО при критических состояниях в неврологии, определена ее научная новизна и практическая значимость, что обосновывает необходимость проведения данного исследования.

Содержание обзора литературы показывает, что автором детально изучены и систематизированы работы, посвященные данному вопросу, аргументированно формулируются цель и задачи проведенного исследования. Обзор литературы стилистически выверен и читается с большим интересом.

Вторая глава посвящена описанию клинического материала и методам исследования. Представлен дизайн исследования.

Результаты исследования представлены в полном объеме, отражают суть работы, наглядно иллюстрированы диаграммами и рисунками. Для статистического анализа применялись адекватные методы с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0 (Statsoft Inc, USA).

В последующих главах приведены результаты работы, проиллюстрированные клиническими примерами, и их обсуждение, где проводится сопоставление собственных данных, полученных автором и опубликованных ранее в отечественной и зарубежной литературе.

В результате исследования установлено что, острые нарушения мозгового кровообращения и синдром Гийена-Барре, являющиеся одними из наиболее тяжелых заболеваний нервной системы, характеризуются высокой частотой развития венозных тромбоэмболических осложнений и представлены у половины пациентов острыми венозными тромбозами нижних конечностей, а у 15-26% из них – тромбоэмболией легочных артерий несмотря, на проведение современных профилактических мероприятий.

Венозные тромбоэмболические осложнения развиваются преимущественно в остром периоде инсульта вне зависимости от его характера и локализации, а при синдроме Гийена-Барре в период нарастания неврологических нарушений. Венозные тромбоэмболические осложнения

наиболее часто имеют место при тяжелом течении, проведении ИВЛ и нарастании полиорганной недостаточности. Тромбоэмболия легочных артерий достоверно чаще развивается у пациентов с геморрагическим инсультом, при его субтенториальной локализации, крайне тяжелом течении и многокомпонентном синдроме полиорганной недостаточности.

Прогностическими индикаторами и ведущими факторами развития венозных тромбоэмболических осложнений у неврологических пациентов в критических состояниях в ранние сроки заболеваний являются четыре из традиционных 21 фактора риска, определенных для пациентов нехирургического профиля: плегия или глубокий парез одной или обеих ног, проведение ИВЛ, острая инфекционная патология и наличие катетера в центральной вене.

Гемостазиологическими предикторами развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с различным характером, локализацией и степенью тяжести инсульта могут служить: повышение уровней фактора фон Виллебранда (от 172%), тромбоспондина-1 (от 83 нг/мл) и активности IX фактора свертывания (от 125%), а при тяжелом инсульте и уровня тканевого активатора плазминогена (ниже 1,7 нг/мл) при неизменном уровне его ингибитора.

Уровень D-димера в плазме крови, свидетельствуя о внутриартериальном тромбообразовании не является маркером развития венозных тромбоэмболических осложнений. Стандартное значение D-димера не позволяет исключить венозные тромбоэмболические осложнения у четверти пациентов.

У пациентов в критическом состоянии с инсультом основной формой патологических процессов в системе нижней полой вены является острый венозный тромбоз, развивающийся у половины пациентов в острейшей период – на второй неделе заболевания и в период нарастания неврологической симптоматики при синдроме Гийена-Барре, в большинстве случаев не сопровождающийся местными клиническими проявлениями.

Тромб локализуется преимущественно в глубоких венах голени, наиболее часто – камбаловидных венах.

У каждого четвертого пациента (25%) тромб является флотирующим, локализуясь в подколенной вене. 70% флотирующих тромбов обладают эмбологенными свойствами.

Наиболее достоверным клиническим признаком тромбоэмболии легочных артерий у неврологических пациентов в критических состояниях является острое развитие тахипноэ, вне связи с нарастанием стволковой симптоматики, приводящее к изменению параметров ИВЛ. Разработанный Ю.В. Рябинкиной алгоритм диагностики ТЭЛА, базирующийся на использовании неинвазивных методов - эхокардиографии, мультиспиральной компьютерной томографии и дуплексного сканирования вен нижних конечностей - повышает частоту диагностики тромбоэмболии легочных артерий в 1,5 раза, с 55% до 85%, позволяет в кратчайшие сроки установить диагноз и своевременно начать лечение.

Одним из важнейших достижений диссертационной работы, явилась разработанная профилактическая стратегия венозных тромбоэмболических осложнений для пациентов с тяжелыми инсультами. Ее внедрение позволило изменить характер тромбоэмболии легочных артерий с массивной и фатальной на немассивную и «переживаемую» пациентами, что приведет к снижению летальности от ТЭЛА и изменит структуру летальных исходов при инсультах, не приводя к росту различных геморрагических осложнений, связанных с профилактическими мероприятиями.

Также значимым результатом работы, явилась оценка эффективности роботизированной ежедневной механотерапии. Эта методика оказалась неэффективной для профилактики острых тромбозов в системе нижней полой вены у пациентов с тяжелым инсультом, однако, достоверно снизила частоту нефатальной тромбоэмболии легочных артерий в 1,7 раза с 26% до 15%.

Работа заканчивается выводами, которые четко сформулированы, соответствуют цели и задачам исследования. Замечаний по оформлению диссертации нет.

## **6. Недостатки работы**

В тексте диссертационной работы имеются стилистические погрешности и опечатки. В порядке научной дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Почему именно H2 гистаминовые блокаторы являются частью протокола профилактики ВТЭО, ведь их применение повышает риск развития пневмонии, при том, что инфекционные осложнения повышают риск развития ТЭ осложнений?
2. В настоящее время, согласно международным рекомендациям, ИВЛ проводится в одном из вариантов вспомогательной вентиляции. При адекватном режиме ИВЛ, с чувствительным триггером, аппарат, всегда будет отвечать усилиям пациента, и следовать им, реализуя вдох. Существуют различные варианты асинхроний, большинство из которых являются следствием неправильно подобранных параметров вентиляции, несоответствующих потребностям пациента. В работе упоминается «десинхронизация с аппаратом ИВЛ». В этом случае целесообразно указывать, какой вариант асинхронии наблюдался у пациента, и какие параметры вентиляции при этом использовались. Какие критерии использовались для установления асинхронии?
3. Улучшились ли результаты лечения инсульта (выживаемость, инвалидизация) после внедрения протокола диагностики?

Перечисленные вопросы показывают интерес, возникший к продолжению дискуссии с автором, а перечисленные замечания не носят принципиального характера и не уменьшают научно-практическую значимость выполненного исследования.

## **7. Содержание автореферата**

Автореферат диссертации написан по классической схеме, и изложен на 55 машинописных страницах, содержит 15 таблиц и 21 рисунок. Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Рябинкиной Ю.В. «Венозные тромбоемболические осложнения при критических состояниях в неврологии: патогенез, факторы риска, профилактика и лечение», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых может квалифицироваться как научное достижение, содержащее решение научной проблемы – комплексного подхода к диагностике, профилактике и лечению венозных тромбоемболических осложнений, имеющее существенное значение для неврологии и анестезиологии и реаниматологии, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие здравоохранения страны.




Работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 14.01.11 – нервные болезни и 14.01.20 – анестезиология и реаниматология.

доктор медицинских наук,  
заведующий отделением реанимации и  
интенсивной терапии  
ФГАУ «Научно-исследовательский институт  
нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»  
Министерства Здравоохранения Российской  
Федерации

  
И. А. Савин

«25» апреля 2016 г.

Подпись д.м.н. Савина И.А. ЗАВЕРЯЮ  
Ученый секретарь ФГАУ  
«Научно-исследовательский институт  
нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»  
Минздрава России, кандидат медицинских наук

  
В.В. Карнаухов

125047, Москва  
ул. 4-я Тверская–Ямская, д.16  
Тел. канцелярия: +7 (499) 972-85-20  
E-mail: [Savin@nsi.ru](mailto:Savin@nsi.ru), [info@nsi.ru](mailto:info@nsi.ru)