

Отзыв

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Ройтмана Александра Польшевича на диссертационную работу Шабалиной Аллы Анатольевны на тему «Ишемический инсульт при истинной полицитемии: клинико-лабораторное исследование», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.11 – Нервные болезни и 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика

Актуальность темы диссертации

Несколько десятилетий во всем мире ведутся исследования по поиску биомаркеров различных заболеваний, как диагностических, так и прогностических. На сегодняшний день значительная часть этих исследований посвящена именно лабораторным биомаркерам, способным с высокой диагностической специфичностью и чувствительностью выявить заболевание или дать оценку риска развития того или иного осложнения у пациента.

Анализ литературы показывает, что не существует единого алгоритма поиска биомаркеров, также как и не существует единой схемы для описательной характеристики обнаруженного показателя. Поэтому чаще всего выявленные в исследованиях лабораторные показатели лишь ассоциированы с протекающими патологическими процессами, но отсутствует их установленная диагностическая или прогностическая значимость и пороговое значение, поэтому они не могут быть названы биомаркерами.

Цереброваскулярная патология была и остается самым распространенным и социально значимым заболеванием в мире. Профилактика развития различных форм цереброваскулярной патологии, а также поиск новых подходов к диагностике, лечению и профилактики ее осложнений имеет первостепенное значение не только для каждого конкретного человека, но и для государственного здравоохранения и социальной сферы.

Основными причинами развития ишемического инсульта являются тромбозы брахиоцефальных артерий. Образованию тромбов могут способствовать патологические изменения гемореологических характеристик, показателей системы гемостаза, функции эндотелия, активности ангиогенеза и выраженность

воспалительного ответа, происходящие на фоне разного рода заболеваний в том числе миелопролиферативных (МПЗ). Одним из подтипов МПЗ, приводящим к тяжелым и частым тромбгеморрагическим осложнениям является истинная полицитемия (ИП). Нарушения мозгового кровообращения на фоне МПЗ могут возникать достаточно часто.

Сочетание двух патогенетически различных тяжелых и инвалидизирующих патологий (острого ишемического инсульта и истинной полицитемии) требует поиска профиля биомаркеров, каждый из которых обладает диагностической и прогностической ценностью и возможностью применения в шкалах и алгоритмах для диагностики и контроля лечения таких пациентов.

Поэтому диссертационная работа Шабалиной А.А., в которой автор использовала именно комплексный клинический и лабораторный подход – сочетание оценки основных факторов риска развития сосудистых заболеваний мозга в генезе ишемического инсульта, а также особенностей течения и функциональных исходов ишемического инсульта у пациентов с истинной полицитемии с выявлением характерных изменений лабораторных показателей, обладает несомненной актуальностью.

Степень разработанности проблемы

Диссертантом проведен глубокий анализ большого количества научных публикаций, посвященных потенциальным лабораторным биомаркерам течения ишемического инсульта при истинной полицитемии. Были выделены группы лабораторных показателей, характеризующие регенерацию и пролиферацию клеток, активацию системы гемостаза, повреждение нервных клеток, оксидативный стресс, деградацию межклеточного матрикса, воспаление и повреждение эндотелия, регуляцию сосудистого тонуса, эндогенную нейропротекцию, ангиогенез. Патофизиологическая роль данных показателей позволила предположить их возможную значимость в развитии осложнений и неблагоприятных исходов ишемического инсульта при истинной полицитемии.

Достоверность и научная новизна результатов и выводов диссертационной работы

Обоснованность научных положений, выдвигаемых на защиту, достоверность результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации Шабалиной Аллы Анатольевны, подтверждается четкой постановкой цели и задач. Качественный обзор данных современной литературы по изучаемой проблеме обеспечил использование клинических, лабораторных и инструментальных методов, адекватных поставленным в исследовании задачам. Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным количеством наблюдения, этапностью проведения исследования, включением группы контроля, а также корректно проведенной статистической обработкой с использованием современных методов статистического анализа. Выводы и практические рекомендации сформулированы четко, являются обоснованными и вытекают из полученных результатов.

В диссертационной работе Шабалиной А.А. впервые выполнено комплексное исследование с изучением развития и течения ИИ на фоне ИП в остром и отдаленном периодах. Автор впервые в России описала ведущие патогенетические механизмы развития острых ишемических НМК на фоне ИП и основные факторы риска развития инсульта у данной категории больных. Согласно полученным результатам автором предлагается рассматривать ИИ, развивающийся у пациентов с ИП с формированием малых очагов поражения мозга, как модель изучения патогенетического подтипа инсульта по механизму гемореологической микроокклюзии.

Впервые установлены сроки, характерные для развития геморрагических и тромботических событий после острого эпизода нарушения мозгового кровообращения (НМК) у пациентов с ИП: 7 и 11 месяцев, соответственно. Также автор сформировала паттерны лабораторных показателей для оценки функционального восстановления в остром и для формирования групп риска развития тромботических и геморрагических осложнений в отдаленном периодах.

Диссертационное исследование проведено на высоком научно-методологическом уровне с применением современных клинических, инструментальных, лабораторных и статистических методов при достаточном количестве обследованных пациентов (181 пациент). Поэтому достоверность результатов работы не вызывает сомнения.

Научные положения, выводы и практические рекомендации полностью обоснованы и являются результатом применения информативных методов исследования и статистического анализа полученных данных. Поставленные задачи исследования решены, цель работы достигнута.

Основные положения диссертации представлены в виде докладов на российских и международных конференциях. По материалам диссертации опубликованы опубликована 41 печатная работа, из них 15 статей в журналах, включенных в перечень журналов, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Результаты диссертационной работы разносторонне отражены в публикациях. Заимствование материалов без соответствующих ссылок на авторов отсутствует.

Таким образом, основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации базируются на тщательном анализе собственных наблюдений и научно обоснованы.

Ценность для науки и практики диссертационной работы

Значимость результатов исследования для развития неврологии и клинической лабораторной диагностики.

Автором установлено, что ИИ при ИП преимущественно развивается на фоне умеренно выраженных артериальной гипертонии и церебрального атеросклероза. При этом СД 2 типа и курение встречаются в 3 раза реже, чем в группе пациентов без ИП, а такой фактор риска развития сосудистых заболеваний мозга как дислипидемия нехарактерен для этой категории пациентов. Шабалина А.А. выделила в качестве ведущих патогенетических механизмов развития ИИ у пациентов с ИП атеротромботический (по типу артерио-артериальной эмболии) с формированием преимущественно средних и больших очагов поражения мозга

и механизм по типу гемореологической микроокклюзии с формированием малых очагов ишемии мозга, определяющий более благоприятное течение. Функциональное восстановление пациентов с ИИ на фоне ИП происходит значительно сложнее, чем у пациентов без ИП и зависит как от подтипа инсульта, так и от развития тромбгеморрагических осложнений.

С другой стороны, результаты диссертационного исследования А.А. Шабалиной показали, что развитие ИИ у пациентов с ИП ассоциируется с характерным профилем лабораторных показателей в острейшем периоде, а в качестве маркера вероятности неблагоприятного функционального восстановления к концу острого периода инсульта предлагается использовать пороговое значение величины аллельной нагрузки мутации V617F в гене JAK2 (47%), превышение которого в 2,9 раза увеличивает риск тромботических осложнений в виде повторных ишемических инсультов в отдаленном периоде у таких больных.

С целью прогноза функционального восстановления к концу острого периода и оценки возможности развития тромботических и геморрагических осложнений в отдаленном периоде при обследовании пациентов с ИИ, развившемся на фоне ИП, рекомендуется проводить оценку по шкалам формирования групп риска в максимально ранние сроки заболевания с определением следующих лабораторных показателей: количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, деформируемости эритроцитов, концентрации фибриногена, уровня СРБ, креатинина, васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF-A), активности факторов VII и VIII свертывания, тканевого активатора (t-PA) и ингибитора активатора (PAI-1) плазминогена с расчетом их соотношения, активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (TAFI); растворимого тромбомодулина, Дизентегрина и Металлопротеиназы с Тромбоспондином типа 1 ADAMTS-13, а также количества и активности фактора Виллебранда.

Таким образом, результаты исследования имеют большое значение для понимания специфики встречаемости, развития и течения нарушений мозгового кровообращения у больных с ИП.

Ценность результатов, выводов и практических рекомендаций диссертации для практического здравоохранения

Представленные в диссертации А.А. Шабалиной клинико-лабораторные паттерны обследования пациентов с ИИ на фоне ИП в острейшем периоде инсульта позволяют по бальной системе (шкале) с высокой точностью определять группы риска плохого функционального восстановления и развития тромботических и геморрагических осложнений.

Полученные А.А. Шабалиной результаты очерчивают явную необходимость взаимодействия неврологов, гематологов и специалистов по клинической лабораторной диагностике для ведения пациентов с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения и ИП в разные периоды инсульта.

Ценность представленных в диссертации рекомендаций обусловлена тем, что они открывают в качестве направления дальнейшей работы персонализацию антитромботической терапии у пациентов с ИП, достижимую только в результате проведения комплексного обследования (неврологического, инструментального и расширенного лабораторного).

Тема диссертационного исследования полностью соответствует заявленным специальностям «Неврология» и «Клиническая лабораторная диагностика» согласно «Паспортам научных специальностей» ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа представлена в традиционной форме, написана в соответствии с ГОСТ 7.0.11—2011, текст изложен на 219 страницах и состоит из введения, глав, включающих аналитический обзор литературы, материалы и методы исследования, результатов собственных исследований и их обсуждение, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель содержит 88 работ отечественных и 177 работ зарубежных авторов, приведен список публикаций автора, подготовленных по теме диссертации. Работа иллюстрирована 55 таблицами и 27 рисунками.

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации аргументированы и вытекают из полученных результатов. Выводы соответствуют поставленным задачам.

Разработанный алгоритм базируются на выявленных закономерностях диссертационного исследования, логичны и имеют научно-практическую ценность.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно разработан дизайн настоящего исследования, определена его цель и сформулированы задачи, научно обоснован выбор лабораторных исследований, проанализирована литература по теме, подобрана схема исследования, выбраны адекватные лабораторные и статистические методы.

Шабалина Алла Анатольевна лично принимала участие в выполнении специализированных лабораторных исследований, формировании базы данных, проводила статистическую обработку и интерпретацию результатов.

Автореферат изложен с отражением актуальности темы, научной новизны, основных результатов и их обсуждений, выводов и практических рекомендаций. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Замечания

Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Диссертация Шабалиной Аллы Анатольевны на тему «Ишемический инсульт при истинной полицитемии: клинико-лабораторное исследование» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение актуальной научной проблемы – выявление особенностей клинического течения ишемического инсульта у больных с истинной полицитемией и определение лабораторных профилей нарушений в системе кровь–сосудистая стенка, что

имеет важное научное значение для неврологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики. По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Шабалиной Аллы Анатольевны на тему «Ишемический инсульт при истинной полицитемии: клинико-лабораторное исследование» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук согласно п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168), а сама автор, Шабалина Алла Анатольевна, достойна присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.11 – Нервные болезни и 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика.

Отзыв направляется в диссертационный совет Д 001.006.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научный центр неврологии".

Официальный оппонент:

Ройтман Александр Польевич
доктор медицинских наук (14.03.10),
профессор, профессор кафедры клинической
лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.
Даю согласие на обработку моих персональных данных

Профессора Ройтмана Александра Польевича заверяю.
Ученый секретарь

профессор _____

АНПО Минздрава России

Савченко Л.М.

20.05.2021

Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Телефон: +7 (499) 252-21-04

Сайт: <https://rmapo.ru/>

e-mail: rmapo@rmapo.ru