

## **Отзыв**

### **официального оппонента**

**доктора медицинских наук, профессора Савина Алексея Алексеевича  
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**

Сегодня инсульт считается одним из наиболее социально значимых заболеваний в мире, являясь ведущей причиной инвалидизации и второй причиной смерти населения после инфаркта миокарда. В качестве основных причин развития острого ишемического инсульта называют тромбозы брахиоцефальных артерий и церебральных сосудов. Образованию тромбов могут способствовать характерные изменения непосредственно самой крови, происходящие на фоне разного рода системных заболеваний. Среди последних особенно выделяются миелопролиферативные заболевания, в том числе истинная полицитемия (ИП).

Нарушения мозгового кровообращения (НМК) на фоне МПЗ могут возникать достаточно часто. Течение и тяжесть коморбидного состояния, а также его исходы и прогноз во многом обусловлены патологическими изменениями гемореологических характеристик, показателей системы гемостаза, функции эндотелия, активности ангиогенеза и выраженностью воспалительного ответа.

Сочетание двух патогенетически различных тяжелых и инвалидизирующих патологий (острого ИИ и ИП) требует поиска паттернов биомаркеров, каждый из которых обладает диагностической и прогностической ценностью и возможностью применения в шкалах и алгоритмах для диагностики и контроля лечения таких пациентов. Тем не менее, комплексный подход освещен в литературе достаточно скудно.

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 ИИ, а также особенностей течения и функциональных исходов ИИ у



пациентов с ИП с выявлением характерных изменений лабораторных показателей, обладает несомненной актуальностью.

### **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 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 периоде.

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 тромбогеморрагических 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.

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 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).

### **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.

Глава 1 посвящена аналитическому обзору отечественных и зарубежных исследований. Обсуждаются современные представления о гетерогенности ишемического инсульта, его подтипах, патогенезе и формировании комплекса первичных деструктивных, репаративных изменений и адаптивных процессов (гипертоническая ангиопатия головного мозга).

Отдельная часть обзора посвящена повышенной тромбогенности на фоне миелопролиферативных заболеваний, в частности, истинной полицитемии (ИП). Освещены вопросы патогенеза тромботических и геморрагических осложнений при ИП.

В этой главе автор также рассмотрел современные представления о биомаркерах в неврологии, биомаркерах нарушений кровь–сосудистая стенка при цереброваскулярных заболеваниях и лабораторной диагностике



осложнений и прогрессирования цереброваскулярной патологии, а также молекулярно-генетических аспектах тромботических и геморрагических состояний при Rh-негативных миелопролиферативных заболеваниях.

Использованные в данной главе литературные источники и их анализ явились основанием для научного планирования диссертационного исследования и формулирования задач для решения проблемы особенностей клинического течения ишемического инсульта у больных с истинной полицитемией и определить лабораторные профили нарушений в системе кровь–сосудистая стенка. Обзор литературы написан грамотным научным языком.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» включает описание дизайна, описание объектов и объема исследования, критерии включения и исключения пациентов в исследование и критерии разделения на группы. Клинический и инструментальные методы обследования описаны подробно. Лабораторные методы включали широкое использование параметров гемореологии и системы гемостаза, а также общего и биохимического анализа крови и молекулярно-генетического исследования полиморфизмов генов, ассоциированных с риском развития тромбофилии.

Работу характеризует достаточно широкий набор использованных шкал клинической оценки, примененных у больных с острым ИИ на фоне ИП, современные методы ультразвуковой диагностики и нейровизуализации. Также данный раздел включает описание медицинского вмешательства и методов медицинской статистики, использованных при обработке полученных результатов.

Последующие глава 3 содержит результаты собственных исследований.

В ней автор разбирает основные демографические показатели и факторы риска развития ишемического инсульта, дает характеристику и симптомокомплекс фонового заболевания у пациентов в острейшем периоде ишемического инсульта и описывает результаты инструментальных исследований у пациентов с истинной полицитемией в острейшем периоде ишемического инсульта.



Отдельное внимание автор уделил особенностям ишемического инсульта у пациентов с истинной полицитемией в острейшем периоде ишемического инсульта, описал клинические характеристики и функциональные исходы у пациентов с истинной полицитемией к концу острого периода ишемического инсульта и паттерны лабораторных показателей у пациентов с ишемическим инсультом на фоне истинной полицитемии в острейшем периоде.

Здесь же А.А.Шабалина подробно рассмотрела влияние антиагрегантной терапии на лабораторные показатели у пациентов с ишемическим инсультом на фоне истинной полицитемии в острейшем периоде, провела анализ связи лабораторных биомаркеров с сосудистыми заболеваниями и диабетом 2-го типа у пациентов с ишемическим инсультом на фоне истинной полицитемии и продемонстрировала взаимосвязь мутации V617F в гене JAK2 с клиническими характеристиками и лабораторными биомаркерами у больных с ИИ и ИП в острейшем периоде инсульта.

Автором тщательно выявлена прогностическая значимость лабораторных показателей в оценке клинического улучшения и функциональных исходов ишемического инсульта к концу острого периода у пациентов с истинной полицитемией, показана связь аллельной нагрузки мутации V617F в гене JAK2 с функциональными исходами ишемического инсульта к концу острого периода.

Специальный акцент в Главе 3 сделан на предиктивные панели лабораторных показателей функциональных исходов ишемического инсульта у пациентов с истинной полицитемией к концу острого периода, а также приведены результаты оценки восстановления неврологического дефицита, функциональных исходов ишемического инсульта, когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с истинной полицитемией и ишемическим инсультом в анамнезе при повторном обследовании.

Большое внимание уделено А.А.Шабалиной тромбогеморрагическим осложнениям у пациентов с истинной полицитемией и ишемическим инсультом в анамнезе. Также она приводит данные молекулярно-генетического тестирования полиморфизмов генов, ассоциированных с риском развития

тромбофилических состояний, и обосновывает предложенные ею шкалы оценки функциональных исходов, тромботических и геморрагических осложнений и алгоритм формирования групп риска.

В «Обсуждении результатов» содержится анализ полученных данных с учетом сведений, имеющих в научной литературе.

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

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 особенности клинического течения ишемического инсульта у больных с истинной полицитемией и определить лабораторные профили нарушений в системе кровь–сосудистая стенка, что имеет важное научное значение для неврологии, гематологии и лабораторной диагностике. 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, утвержденного 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:**


Профессор кафедры  
доктор медицинских наук, профессор

  
\_\_\_\_ А.А. Савин

Даю согласие на сбор, обработку  
и хранение персональных данных

  
\_\_\_\_ А. Савин

Подпись профессора кафедры нервных  
ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, до  
Савина Алексея Алексеевича заверяю.  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО  
МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ,  
заслуженный врач РФ,  
доктор медицинских наук, профессор

  
\_\_\_\_ А. Васюк

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.  
8-916-538-35-09; [stu-clinic@mail.ru](mailto:stu-clinic@mail.ru)

« 14 » мая 2021 г.