

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет имени акад. И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации
академик РАН, д.м.н., профессор



Ю. С. Полушин

2021 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Шабалиной Аллы Анатольевна на тему: «Ишемический инсульт при истинной полицитемии: клинико-лабораторное исследование», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.11 – нервные болезни и 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика.

Актуальность темы исследования

В Российской Федерации инсульт является второй после инфаркта миокарда причиной смерти населения, остается ведущей причиной инвалидизации и рассматривается как одно из наиболее социально значимых заболеваний в мире. В последние годы исследование каскада ишемического повреждения мозга привело к углублению представлений о сложности, динамичности, взаимосвязи и многоэтапном характере реакций, лежащих в его основе и затрагивающих многие органы и системы организма.

Основными причинами возникновения острого ишемического инсульта (ИИ) являются тромбозы брахиоцефальных артерий (БЦА) и церебральных сосудов, происходящие на фоне нарушений гемореологии, системы гемостаза, функции эндотелия и активации системного воспалительного ответа. В свою очередь, морфологические и функциональные изменения крови также могут способствовать развитию нарушений регионарного кровообращения, включая мозговое.

Миелопролиферативные заболевания (МПЗ) представляют собой важную и значительную группу заболеваний крови, при которых изменения последовательности ДНК, называемые драйверными мутациями, придают пролиферативные преимущества клеточной популяции, что имеет онкогенный потенциал. Одним из подтипов МПЗ, приводящим к тяжелым и частым тромбогеморрагическим осложнениям и НМК, является истинная полицитемия (ИП). Пациенты с ИП в 98% случаев являются носителями драйверной мутации V617F в гене JAK2. Основным проявлением ИП является патологическое увеличение преимущественно эритроцитов и других клеток крови в периферическом русле.

Достаточно часто на фоне МПЗ могут возникать нарушения мозгового кровообращения (НМК). Нередко у одного и того же больного с НМК и ИП последовательно или одновременно возникают различные, противоположные по направленности сосудистые события, что требует выявления и четкого анализа лежащих в их основе механизмов. Кроме того, патологические изменения гемореологических характеристик, показателей системы гемостаза, функции эндотелия, активности ангиогенеза и воспалительного ответа при сочетании острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и ИП определяют общую тяжесть заболевания, его исходы и прогноз, и, с одной стороны, «сводят на нет» усилия, направленные на ликвидацию миелопролиферативного процесса, а с другой стороны, значительно усугубляют процесс восстановления поврежденной ткани мозга при НМК.

Поэтому сочетание двух патогенетически различных тяжелых и инвалидизирующих патологий (острого ИИ и ИП) ведет к поиску прогностических паттернов биомаркеров, на основе которых будут создаваться модели и алгоритмы диагностики, профилактики и контроля лечения пациентов с сочетанием НМК и ИП. Однако исследований, представляющих комплексную оценку нарушений реологических свойств крови, системы гемостаза, функции эндотелия, ангиогенеза и других биомаркеров, связанных с характером поражения головного мозга и клиническими проявлениями ИИ, а также с тромбогеморрагическими осложнениями и функциональными исходами инсульта у пациентов с сочетанным МПЗ (ИП) в условиях динамического наблюдения и с учетом современных инструментально-технологических, методологических и статистических возможностей, недостаточно.

Таким образом, диссертационная работа Шабалиной А.А., в ходе которой проведена оценка основных факторов риска развития сосудистых заболеваний мозга в генезе ИИ, особенностей течения и функциональных исходов ИИ у пациентов с ИП, выявлены характерные изменения лабораторных показателей в системе кровь–сосудистая стенка, диапазоны их отклонений и определена их значимость и значимость величины аллельной нагрузки мутации V617F в гене JAK2 в прогнозе функциональных исходов при ИИ у пациентов с ИП, разработаны шкалы оценки функциональных исходов ИИ у пациентов с ИП и алгоритм клинико-лабораторного прогнозирования групп риска тромботических и геморрагических осложнений у таких больных, является своевременной и актуальной.

Научная новизна и практическая значимость полученных результатов

Научная новизна диссертационного исследования определяется комплексным клинико-лабораторным изучением развития и течения ИИ на фоне ИП в остром и отдаленном периодах с использованием интегративного

подхода. Примененная в работе А.А. Шабалиной методология позволила автору впервые в России описать основные факторы риска развития инсульта у данной категории пациентов, выделить ведущие патогенетические механизмы развития острых ишемических НМК на фоне ИП – атеротромботический (по типу артерио-артериальной эмболии) и по типу гемореологической микроокклюзии и предложить рассматривать ИИ, развивающийся у пациентов с ИП с формированием малых очагов поражения мозга, как модель изучения патогенетического подтипа инсульта именно по механизму гемореологической микроокклюзии.

Столь подробная характеристика клинико-лабораторный профиля пациентов с ИП в разные периоды инсульта также проведена впервые. На ее основании А.А.Шабалина сформировали и описала паттерны лабораторных показателей для оценки функционального восстановления в остром и для формирования групп риска развития тромботических и геморрагических осложнений в отдаленном периодах, а также смогла уточнить сроки развития тромбогеморрагических осложнений у подобных больных, отметив, что геморрагические возникают раньше, в течение первых 7 месяцев (95% ДИ = 5–9) после острого эпизода, а медиана развития тромботических осложнений после ИИ составляет 11 месяцев (95% ДИ = 9,5–14,0).

К несомненной новизне исследования А.А.Шабалиной следует отнести подробные данные о взаимосвязях реологических характеристик эритроцитов и их морфофункциональных нарушений с реализацией цереброваскулярного эпизода у пациентов с ИИ на фоне ИП, о значимости высокой аллельной нагрузки мутации V617F в гене JAK2 в прогнозе развития тромботических осложнений в разные периоды инсульта и отсутствие характерных корреляций и взаимосвязей с частотой встречаемости полиморфизмов в 12 генах системы гемостаза и фолатного цикла у таких больных. Кроме того, впервые у пациентов с ИП установлено влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК) на показатели активности патологического ангиогенеза.

Для пациентов с ИИ на фоне ИП уточнены характерные профили и прогностическая значимость лабораторных показателей в разные периоды наблюдения. Предложенный автором персонифицированный алгоритм обследования на основе тестирования таких пациентов по разработанным бальным шкалам (с указанием пороговых уровней лабораторных показателей) в острейшем периоде инсульта позволяет с высокой точностью сформировать группы риска больных с возможностью неблагоприятного функционального восстановления и развития тромботических и геморрагических осложнений

Результаты данного диссертационного исследования способствуют более широкому использованию усиленного наблюдения и проведения дополнительных лечебных мероприятий, направленных на снижение риска развития, прогрессирования и, главным образом, своевременного выявления этих осложнений у данной категории больных

Связь с планом научно-исследовательской работы, в рамках которой выполнена диссертация

Диссертационная работа Шабалиной Аллы Анатольевна выполнена в ФГБНУ «Научный центр неврологии» в рамках темы научно-исследовательской работы номер АААА-А20-120110390024-5.

Личный вклад автора

Идея диссертационной работы и ее реализация принадлежат автору. Шабалина А.А. выполнила анализ состояния научной проблемы на основе литературных данных, автору принадлежит ведущая и определяющая роль при формировании протокола исследования, трактовке результатов и обосновании основных положений, формулировании цели, задач, выводов и практических рекомендаций. Сбор и фиксация клинического материала, результатов инструментальных исследований путем обработки сведений

историй болезни также выполнены автором персонально. Шабалиной А.А. самостоятельно были проведен и организован весь комплекс лабораторных исследований, в том числе на преаналитическом этапа, ведение баз данных, анализ и статистическая обработка полученных данных. Опираясь на литературные источники автор самостоятельно интерпретировал результаты исследования, на основании которых А.А. Шабалина сформулировала выводы и разработала шкалы оценки функциональных исходов ИИ и алгоритм клинико-лабораторного прогнозирования риска тромботических и геморрагических осложнений при ИИ у пациентов с ИП.

Обоснованность и достоверность основных положений диссертационной работы

Диссертация изложена на 219 листах машинописного текста. Библиографический указатель содержит 88 работ отечественных и 177 зарубежных работ.

Диссертационное исследование проведено на высоком научно-методологическом уровне с применением современных клинических, инструментальных, лабораторных и статистических методов при достаточном количестве обследованных пациентов (общее количество обследованных составило 181 пациент в возрасте от 42 до 75 лет; основную группу исследования составили 68 (38%) пациентов с ИП, у которых развился ИИ (группа I); группы сравнения были сформированы по цереброваскулярному заболеванию и по гематологической патологии: пациенты с ИИ без ИП – группа II (n = 59; 32%); пациенты с установленным диагнозом ИП без ОНМК – группа III (n = 54; 30%).

Диссертация иллюстрирована 55 таблицами и 27 рисунками, что облегчает восприятие материала.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью обоснованы и являются результатом применения информативных методов исследования,

статистического анализа полученных данных, что позволило решить сформулированные автором задачи и достичь поставленной цели работы.

Достоверность полученных в ходе работы результатов не вызывает сомнения. Полученные выводы и положения, выносимые на защиту, соответствуют цели, задачам исследования, логично вытекают из результатов работы и не противоречат современным данным, отраженным в работах российских и зарубежных авторов по данной проблеме, при этом существенно углубляют и дополняют их.

По основным результаты исследования была опубликована 41 печатная работа, из них 14 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, из них 9 статей в изданиях, включенных в базы данных Scopus и Web of Science. Получен патент на изобретение № 2727005 от 17.07.2020.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты исследования имеют большое значение для понимания специфики встречаемости, развития и течения нарушений мозгового кровообращения у больных с ИП. В работе показано, что ИИ при ИП преимущественно развивается на фоне умеренно выраженных артериальной гипертонии и церебрального атеросклероза. 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. При этом ведущими патогенетическими механизмами развития ИИ у пациентов с ИП являются атеротромботический (по типу артерио-артериальной эмболии) с формированием преимущественно средних и больших очагов поражения

мозга или по типу гемореологической микроокклюзии с формированием малых очагов ишемии мозга, определяющий более благоприятное течение.

В настоящей работе показано, что 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. Частота развития последних суммарно достигает 70%, однако геморрагические осложнения развиваются после острого «сосудистого события», как правило, раньше – в период первых 7 месяцев (95% ДИ = 5,5–8,0). Тогда как для возникновения тромботических осложнений характерен срок 11 месяцев (95% ДИ = 9,5–14,0).

Выявлено пороговое значение величины аллельной нагрузки мутации V617F в гене JAK2 (47%), которое возможно рассматривать в качестве маркера вероятности неблагоприятного функционального восстановления к концу острого периода инсульта и которое 2,9 раза увеличивает риск тромботических осложнений в виде повторных ишемических инсультов в отдаленном периоде у подобных больных.

Представленные результаты исследования убедительно демонстрируют, что развитие ИИ у пациентов с ИП ассоциируется с характерным профилем лабораторных показателей в острейшем периоде: прогрессивным увеличением количества всех клеток крови в сочетании с выраженными нарушениями морфофункциональных свойств (значительным снижением деформируемости и увеличением прочности образующихся агрегатов эритроцитов при истощении и несостоятельности функций тромбоцитов); активацией плазменного звена гемостаза с повышением тканевого фактора, уровня фибриногена, выраженного увеличения активности фактора свертывания VII при умеренной активности фактора VIII; депрессией фибринолиза со значительным увеличением активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (TAFI); дисфункцией эндотелия, с одной стороны, со значительным увеличением растворимого тромбомодулина при снижении ADAMTS-13, с другой, с истощением

количества и активности фактора Виллебранда; активацией патологического ангиогенеза и маркеров воспаления; более высоким уровнем креатинина и мочевой кислоты.

Другим аспектом работы стал факт отсутствия специфических для ИИ на фоне ИП изменений частоты встречаемости и особенностей взаимосвязи с клиническими характеристиками и лабораторными показателями полиморфизмов в 12 генах гемостаза и фолатного цикла и их ассоциации с величиной аллельной нагрузки мутации V617F в гене JAK2, полученный в результате молекулярно-генетического исследования.

На основании проведенной работы разработаны клиничко-лабораторные паттерны обследования пациентов с ИИ на фоне ИП в острейшем периоде инсульта позволяют по бальной шкале с высокой точностью сформировать группы риска плохого функционального восстановления и развития тромботических и геморрагических осложнений.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты определяют необходимость взаимодействию неврологов и гематологов для ведения пациентов с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения и ИП в разные периоды инсульта и выполнения периодически лабораторного контроля уровня аллельной нагрузки V617F в гене JAK2.

Выявленные в диссертационной работе пороговые значения лабораторных показателей вошли в состав комплексных шкал формирования групп риска в максимально ранние сроки заболевания и необходимы для 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.

Возможным направлением дальнейшей работы видится персонификация антитромботической терапии как результат проведения совместного обследования (неврологического, инструментального и расширенного лабораторного с определением реологических характеристик эритроцитов и тромбоцитов, количества и/или активности фактора Виллебранда, соотношения t-РА/РАI-1, факторов VII и VIII свертывания) у пациентов с ИП даже при отсутствии у них выраженных артериальной гипертонии, атеросклероза и кардиальной патологии.

Результаты, выводы, практические рекомендации и предложенные автором диссертационной работы шкалы формирования групп риска развития НМК и тромботических осложнений могут быть использованы в практической работе неврологов, гематологов, специалистов по лабораторной диагностике и врачей других специальностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Шабалиной Аллы Анатольевны на тему: «Ишемический инсульт при истинной полицитемии: клинико-лабораторное исследование» является законченной самостоятельной 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 и достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 № 842 (с изменениями от 26.05.2020 г., № 751) утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации, а ее автор

Шабалина Алла Анатольевна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.11 – нервные болезни и 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика.

Отзыв обсужден и одобрен на совместной заседании кафедры неврологии с клиникой и кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол № 11 от « 13 » мая 2021 года.

Заведующий кафедрой неврологии с клиникой
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова»
Минздрава России
академик РАН, д.м.н., профессор



А.А. Скоромец

заведующий кафедрой клинической лабораторной
диагностики с курсом молекулярной медицины
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова»
Минздрава России
Д.м.н., профессор



В.Л. Эммануэль

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, тел. 8(812) 338-78-95, e-mail: info@1spbgmu.ru; https://www.1spbgmu.ru/ru/

