

Научные консультанты:

заместитель директора по научной работе, заведующая 1-м неврологическим отделением ФГБНУ НЦН, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН Танащян М.М.;

заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики и генетики ФГБУ «СЗФМИЦ имени В.А. Алмазова», доктор медицинских наук, профессор Вавилова Т.В.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы

Нарушения мозгового кровообращения (НМК) являются сложной медико-социальной проблемой, занимая лидирующие позиции по заболеваемости и смертности. К важнейшим факторам риска инсульта относятся нарушения в системе гемореологии, гемостаза, а также, изменения клеточного состава крови, встречающееся при миелопролиферативных заболеваниях (МПЗ), в частности, при истинной полицитемии (ИП) – редкой клональной патологии крови.

Основным проявлением ИП является патологическое увеличение преимущественно эритроцитов и других клеток крови в периферическом русле с сохранным уровнем терминальной дифференцировки, что обуславливает разнообразную клиническую картину среди данной группы пациентов.

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.

Многие 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. Подобная коморбидность приводит к патоморфозу и значительно меняет клиническую картину и течение обеих нозологий, характер и тяжесть осложнений, ухудшает качество жизни больного, ограничивает или затрудняет весь лечебно-диагностический процесс. Необходимо помнить, что любая коморбидность, а тем более подобная, приводит к полипрагмазии, что делает невозможным контроль над эффективностью терапии, увеличивает материальные затраты пациентов и снижает их комплаентность.

Само 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.

Связь темы с планом научных исследований центра: диссертационная работа Шабалиной А.А. выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБНУ НЦН в рамках тем научно-исследовательских работ № АААА-А20-120110390024-5.

Личное участие автора в получении результатов:

Автором выполнена оценка состояния научной проблемы с использованием литературных данных, автору принадлежит ведущая и определяющая роль в разработке протокола исследования, в постановке цели и задач, обосновании основных положений, формулировании выводов и практических рекомендаций. Автором лично осуществлялся сбор и фиксация клинического материала, результатов инструментальных исследований путем обработки сведений историй болезни. Автором лично проводились и были организованы все лабораторные исследования, включая контроль взятия образцов, логистику биоматериала и преаналитический этап, ведение баз данных, их анализ и статистическая обработка. При использовании литературных источников автором интерпретированы полученные результаты, на основании которых сформулированы научные выводы, разработаны шкалы

оценки функциональных исходов ИИ и алгоритм клинико-лабораторного прогнозирования риска тромботических и геморрагических осложнений при ИИ у пациентов с ИП.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Достоверность научных положений, практических выводов и рекомендаций в работе обеспечена всесторонним подходом к изучению проблемы исследования, достаточным количеством наблюдений, четкой постановкой цели и задач, использованием в работе современных лабораторных, нейровизуализационных и клинических методов исследования, применением адекватных, в соответствии с поставленными задачами, методов статистического анализа.

Научная новизна полученных результатов.

Научная новизна диссертационной работы заключается в комплексном клинико-лабораторном исследовании развития и течения ИИ на фоне ИП в остром и отдаленном периодах с использованием интегративного подхода.

Это позволило впервые описать основные факторы риска развития инсульта у этой категории больных – умеренно выраженная артериальная гипертония и церебральный атеросклероз при незначительном вкладе других причин – сахарный диабет 2-го типа (СД-2), курение, дислипидемия. Определены ведущие патогенетические механизмы развития острых ишемических НМК на фоне ИП: атеротромботический (по типу артерио-артериальной эмболии) и по типу гемореологической микроокклюзии. Впервые предложено рассматривать ИИ, развивающийся у пациентов с ИП с формированием малых очагов поражения мозга, как модель изучения патогенетического подтипа инсульта по механизму гемореологической микроокклюзии. Впервые проведено исследование частоты встречаемости полиморфизмов в 12 генах системы гемостаза и фолатного цикла у пациентов с ИИ и ИП и отмечено отсутствие значимых характерных корреляций и взаимосвязей. Определена значимость высокой аллельной нагрузки мутации V617F в гене JAK2 как фактора прогноза функционального восстановления и развития тромботических осложнений в разные периоды инсульта. Уточнены сроки развития тромбогеморрагических осложнений у пациентов с ИИ на фоне

ИП: геморрагические возникают раньше – в течение первых 7 (95% ДИ = 5–9) месяцев после острого эпизода; медиана развития тромботических осложнений после ИИ составляет 11 (95% ДИ = 9,5–14,0) месяцев.

Практическая значимость.

Результаты, представленные в работе, позволяют расширить представления о патогенетических механизмах развития и особенностях клинического течения ИИ у пациентов с ИП.

У пациентов с ИИ на фоне ИП уточнены характерные профили лабораторных показателей в разные периоды наблюдения, отражающие нарушения на уровне органов и систем и определяющие общее состояние организма. Определена прогностическая значимость лабораторных маркеров для оценки функционального восстановления в остром и риска развития тромбогеморрагических осложнений в отдаленном периодах ИИ.

Разработанный персонифицированный алгоритм обследования на основе тестирования пациентов с ИИ на фоне ИП по разработанным балльным шкалам (с указанием пороговых уровней лабораторных показателей) в острейшем периоде инсульта позволяет с высокой точностью сформировать группы риска больных с возможностью плохого функционального восстановления и развития тромботических и геморрагических осложнений, требующих усиленного наблюдения и проведения дополнительных лечебных мероприятий.

Отсутствие у пациентов с инсультом и ИП классического антиагрегантного действия препаратов АСК компенсируется впервые обнаруженным позитивным эффектом снижения маркеров воспаления, что является важным фактом для расширения представлений о возможных биологических реакциях на антиагрегантные препараты и шагом к оптимизации анти тромботической терапии у этой категории пациентов.

Ценность научных работ соискателя.

Впервые подробно охарактеризован клинико-лабораторный профиль пациентов с ИП в разные периоды инсульта, сформированы и охарактеризованы паттерны лабораторных показателей для оценки функционального восстановления в остром и для формирования групп риска развития тромботических и геморрагических осложнений в отдаленном

периодах. Впервые у пациентов с ИИ на фоне ИП подробно изучена и проанализирована взаимосвязь реологических характеристик эритроцитов и их морфофункциональных нарушений с реализацией цереброваскулярного эпизода.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов: По теме диссертации опубликовано 41 печатных работ, из них 14 статей в журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки Российской Федерации. Получен 1 патент на изобретение № 2727005.

Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Танащян, М.М. Тромбогенность у больных ишемическим инсультом на фоне истинной полицитемии / М.М. Танащян, А.А. Шабалина, Е.В. Ройтман, Т.В. Вавилова, П.И. Кузнецова // **Вестник Российского государственного медицинского университета**. 2020. – № 4. – С. 49–55.
2. Танащян, М.М. Изменения вещества головного мозга при Ph-негативных миелопролиферативных заболеваниях / М.М. Танащян, А.Л. Меликян, П.И. Кузнецова, А.А. Раскуражев, А.А. Шабалина, Р.Н. Коновалов // **Терапевтический архив**. – 2019. – Т. 91, № 7. – С. 29–34.
3. Tanashyan, M.M. Prevention of cerebrovascular disease in patients with myeloproliferative disorders / M.M. Tanashyan, P.I. Kuznetsova, A.A. Shabalina, A.A. Raskurazhev // **Human Physiology**. – 2018. – V. 44, № 8. – P. 896–900.
4. Шабалина, А.А. Антиангиогенные эффекты препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с истинной полицитемией / А.А. Шабалина, М.М. Танащян, П.И. Кузнецова, З.М. Хамидова, Е.В. Ройтман // **Тромбоз, гемостаз и реология**. – 2019. – № 3. – С. 45–52.
5. Шабалина, А.А. Сравнение двух методов лабораторной оценки агрегации тромбоцитов и резистентности к антиагрегантной терапии / А.А. Шабалина,

- Е.В. Ройтман, М.М. Танащян // **Тромбоз, гемостаз и реология.** – 2019. – № 3. – С. 64–71.
6. Танащян М.М. Гемореология и гемостаз у пациентов с ишемическим инсультом на фоне Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний / М.М. Танащян, П.И. Кузнецова, А.А. Раскуражев, А.А. Шабалина, А.Л. Меликян // **Тромбоз, гемостаз и реология.** – 2018. – № 2. – С. 41–46.
7. Ryabinkina, Yu.V. Venous thrombogenesis and functional state of the hemorheology and hemostasis system in stroke patients // Yu.V. Ryabinkina, M.A. Piradov, M.M. Tanashyan, A.A. Shabalina, M.V. Kostyreva // **Human Physiology.** – 2017. – V. 9, № 8. – С. 847– 854.
8. Танащян, М.М. Профилактика цереброваскулярной патологии при миелопролиферативных заболеваниях / М.М. Танащян, П.И. Кузнецова, А.А. Шабалина, А.А. Раскуражев // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2017. – Т. 11, № 3. – С. 23–28.
9. Танащян, М.М. Цереброваскулярные заболевания: гемостаз и биомаркеры / М.М. Танащян, А.А. Раскуражев, А.А. Шабалина, Е.В. Ройтман // **Тромбоз, гемостаз и реология.** – 2018. – № 3. – С. 41–46.
10. Добрынина, Л.А. Показатели гемостаза, воспаления и гомоцистеин при ишемическом инсульте в молодом возрасте / Л.А. Добрынина, Л.А. Калашникова, А.А. Шабалина, М.В. Костырева, М.Э. Гафарова, К.В. Шамтиева // **Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.** – 2017. – Т. 117, № 12–2. – С. 25–33.
11. Tanashyan, M.M. Clinical characteristics of cerebrovascular pathology with patients suffering from Ph-negative myeloproliferative disease / M.M. Tanashyan, P.I. Kuznetsova, A.A. Shabalina, A.A. Raskurazhev, O.V. Lagoda, I.N. Subortseva, A.L. Melikyan // **Cerebrovasc Dis.Ex.** – 2016. – V. 6, № 3. – P. 66–70.
12. Танащян, М.М. Хроническая и острая цереброваскулярная патология при рh-негативных миелопролиферативных заболеваниях / М.М. Танащян, П.И. Кузнецова, И.Н. Суборцева, А.А. Шабалина, О.В. Лагода, А.Л. Меликян // **Гематология и трансфузиология.** – 2016. – Т. 61, № 3. – С. 46–50.

- 13.Танашян, М.М. Миелопролиферативные заболевания и ишемический инсульт / М.М. Танашян, П.И. Кузнецова, О.В. Лагода, А.А. Шабалина, И.Н. Суборцева, А.Л. Меликян // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 41– 45.
- 14.Ройтман, Е.В. Формализованная оценка системной тромбогенности у пациентов с ишемическим инсультом, развившимся на фоне истинной полицитемии / Е.В. Ройтман, А.А. Шабалина, М.М. Танашян // **Атеротромбоз.** – 2020. – № 2. – С. 105–114.

Соответствие содержания диссертации специальностям, по которым она рекомендована к защите.

Материалы диссертационной работы отвечают требованиям соответствия избранным специальностям: 14.01.11 – Нервные болезни; 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика.

Заключение.

Диссертационная работа Шабалиной Аллы Анатольевны «Ишемический инсульт при истинной полицитемии: клинико-лабораторное исследование» является законченным и самостоятельным квалификационным исследованием, в котором содержится решение научной проблемы: модернизации подхода к ведению больных с цереброваскулярной патологией на фоне истинной полицитемии, имеющей большое медико-социальное значение. Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024, от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук, и может быть представлена к защите по специальностям: 14.01.11 – Нервные болезни; 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика без дополнительного обсуждения.

Заключение принято на расширенном заседании сотрудников 1-го, 2-го, 3-го, 5-го, неврологических отделений, отделения анестезиологии-реанимации

с палатами реанимации и интенсивной терапии, научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, отделения лучевой диагностики, лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической лабораторной диагностикой, лаборатории ультразвуковых исследований, лаборатории клинической нейрофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» от 23 сентября 2020 года.

Присутствовало на заседании: 44 человека. Результаты голосования: «за» – 44 человека, «против» – нет, «воздержались» – нет, протокол №9 от 23 сентября 2020 года.

Председатель заседания:

главный научный сотрудник
отделения нейрореабилитации
и физиотерапии ФГБНУ НЦН,

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

_____ва Н.А.

Подпись д.м.н., Н.А. Супоневой

ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь ФГБНУ НЦН

кандидат медицинских наук



Евдокименко А.Н.