

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Котова Сергея Викторовича 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

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются важнейшей медико-социальной проблемой современной неврологии, поскольку дают самые высокие показатели по заболеваемости, смертности и инвалидности. Этиология ЦВЗ чрезвычайно сложна и включает комплексное взаимодействие между многочисленными факторами. Согласно данным ВОЗ установлено свыше 300 факторов риска, связанных с инсультом. По статистическим данным в острый период инсульта летальность составляет 35%, за первый год после возникновения заболевания погибает 50% пациентов, у 17% больных в последующие 5 лет возможно развитие повторного инсульта. Гетерогенность ишемического инсульта (ИИ) объединяет единый механизм — нарушение микро- и макроциркуляции в кровоснабжающих головной мозг сосудах. Развитию тромбоза могут способствовать патологические изменения гемореологических характеристик, показателей системы гемостаза, функции эндотелия, активности ангиогенеза и выраженность воспалительного ответа, происходящие на фоне миелопролиферативных заболеваний (МПЗ), в том числе истинной полицитемии (ИП). Концепция дисрегуляции системы гемостаза является одним из универсальных патологических факторов развития ишемических нарушений мозгового кровообращения. У больных с церебральными тромбозами хроническое миелопролиферативное заболевание выявляется у 31–53% больных, при этом чаще у молодых. Возможные причины тромбозов при МПЗ связаны с изменением функциональных свойств форменных клеток крови. Нередко у одного и того же больного с нарушением мозгового кровообращения и ИП последовательно или

одновременно возникают различные, противоположные по направленности, сосудистые события, что требует выявления и четкого анализа лежащих в их основе механизмов. Учитывая высокую значимость для жизни пациентов возникновения тромбозов артериального или венозного русла, важным и актуальным является совершенствование методов диагностики и лечения сосудистой ишемии, а также предупреждение повторных сосудистых эпизодов.

Тем не менее, проблема подобной коморбидной патологии (сочетание ишемического инсульта с истинной полицитемией) освещена в литературе недостаточно.

Поэтому диссертационная работа Шабалиной А.А., посвященная поиску новых подходов к диагностике, лечению и профилактике ишемического инсульта при истинной полицитемии имеет важное медицинское и социально - экономическое звучание, а тема раннего выявления основных проявлений сосудистой патологии головного мозга у больных с истинной полицитемией, своевременной диагностики и прогнозирования тромбогеморрагических осложнений при развитии острых нарушений мозгового кровообращения с использованием комплексного подхода обладает несомненной актуальностью.

***Обоснованность, достоверность результатов и выводов
диссертационной работы***

Высокая степень обоснованности и достоверности результатов не вызывает сомнений, базируется на достаточном клиническом материале – проведено комплексное клиничко-лабораторное исследование 181 пациента в возрасте от 42 до 75 лет с правомерным формированием групп сравнения, методологически правильном дизайне работы с привлечением современных валидных методов клинического и лабораторного обследования, достаточно длительным при подобной коморбидности периодом наблюдения, широким спектром лабораторных исследований, а также использованием современных адекватных методов статистического анализа.

Литературный обзор последовательно отражает современное состояние проблемы ишемических инсультов, логично переходя к патогенезу тромботических и геморрагических осложнений при истинной полицитемии, и

завершается современными представлениями о биомаркерах и их роли в неврологии. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные Шабалиной А.А., обоснованы, логичны, полностью вытекают из цели и задач исследования. В диссертационной работе Шабалиной А.А. впервые выполнено комплексное клинико – лабораторное исследование развития и течения ИИ на фоне ИП в разные периоды инсульта. Автор впервые в России описала ведущие патогенетические механизмы развития острых ишемических нарушений мозгового кровообращения 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.

Диссертационное исследование проведено на высоком научно-методологическом уровне с применением современных клинических, инструментальных, лабораторных и статистических методов и подтверждается достаточным количеством обследованных пациентов. Поэтому достоверность результатов работы не вызывает сомнения. Выводы отражают основу полученных результатов и четко соотносятся с положениями, выносимыми на защиту.

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

Основные положения диссертации представлены в виде докладов на российских и международных конференциях. По материалам диссертации опубликована 41 печатная работа, из них 15 статей в журналах, включенных в перечень журналов, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ, а 9 из них в изданиях, включенных в базы данных Scopus и Web of Science. Получен 1 патент на изобретение. Результаты диссертационной работы полностью 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 диссертационной работы для науки и практики

Ценность данной работы заключается в комплексном исследовании развития и течения ИИ на фоне ИП в остром и отдаленном периодах с использованием интегративного подхода. Автором показано, что данная коморбидная патология развивается на фоне умеренно выраженных артериальной гипертонии и церебрального атеросклероза. При этом ведущими патогенетическими механизмами развития острых ишемических НМК на фоне ИП являются атеротромботический подтип (по типу артерио-артериальной эмболии) и по типу гемореологической микроокклюзии. При этом автором предлагается ИИ, развивающийся у пациентов с ИП с формированием малых очагов поражения мозга рассматривать как модель изучения патогенетического подтипа инсульта по механизму гемореологической микроокклюзии.

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%).

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

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

В работе Шабалиной А.А. показано, что у пациентов с сочетанной коморбидной патологией – ишемическим инсультом, развившимся на фоне истинной полицитемии тромботические осложнения обусловлены не только факторами, связанными с развитием ИИ, но и с таким действующим фактором риска, как миелопролиферативный процесс, который оказывается достаточен для развития тромботических осложнений, в том числе в церебральных сосудах несмотря на проводимую циторедуктивную и антитромботическую и терапию.

Особый акцент сделан на важности персонифицированной оценки действия лекарственных препаратов путем мониторинга показателей крови. Важным фактом для расширения представлений о возможных биологических реакциях на антиагрегантные препараты и шагом к оптимизации антитромботической терапии явилось отмеченное автором отсутствие у пациентов с инсультом и ИП классического антиагрегантного действия препаратов ацетилсалициловой кислоты, которое компенсируется впервые обнаруженным позитивным эффектом снижения маркеров воспаления у этой категории пациентов.

Интересным и актуальным является проведенное молекулярно-генетическое исследование, которое не обнаружило 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.

Полученные А.А. Шабалиной результаты демонстрируют необходимость взаимодействия неврологов, гематологов и специалистов по лабораторной диагностике для ведения пациентов с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения и ИП.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа представлена в традиционной форме, изложена на 219 страницах и состоит из введения, аналитического обзора литературы, материалов и методов исследования (включающих клиническую характеристику пациентов), результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель содержит 88 работ отечественных и 177 работ зарубежных авторов, приведен список публикаций автора, опубликованных по теме диссертации. Работа иллюстрирована 55 таблицами и 27 рисунками.

Введение диссертации включает данные об актуальности и степени разработанности темы научного исследования с формулировкой цели и задач, положений, выносимых на защиту, научной новизне, теоретической и практической значимости, личном вкладе автора, структуре и объеме диссертации, публикациях по исследуемой теме.

Литературный обзор последовательно отражает современное состояние проблемы ишемических инсультов, логично переходя к патогенезу тромботических и геморрагических осложнений при истинной полицитемии, и завершается современными представлениями о биомаркерах и их роли в неврологии.

Отдельная часть обзора посвящена повышенной тромбогенности на фоне миелопролиферативных заболеваний. Используемые 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.

Глава «Материалы и методы» содержит описание объема и методов исследования, общую характеристику пациентов, а также клинические, нейровизуализационные, ультразвуковые и лабораторные методы исследования, использование которых обосновано и целесообразно для достижения поставленной цели.

Стоит отметить, что автором запланирован и осуществлен широкий спектр лабораторных исследований, включающий молекулярно-генетическое тестирование полиморфизмов 12 генов, ассоциированных с риском развития тромбофилии, определение аллельной нагрузки мутации V617F в гене Jak2, исследование ряда гемореологических, гемостатизиологических, биохимических показателей, маркеров активности ангиогенеза, воспаления и функции эндотелия.

Описаны современные методы статистической обработки данных, применение которых позволило автору получить достоверные результаты.

Глава 3 посвящена результатам исследования, в которой автор подробно приводит результаты своей работы, сопоставляя полученные данные с другими единичными проведенными исследованиями. Автор уделил большое внимание особенностям ишемического инсульта у пациентов с истинной полицитемией в острейшем периоде ишемического инсульта и в отдаленном периоде, описал клинические характеристики и функциональные исходы, а также выделил значимые диагностическо – прогностические панели лабораторных показателей во всех периодах наблюдения.

В обсуждении результатов исследования автор приводит оригинальные шкалы и алгоритм диагностики пациентов, оценивает факторы риска развития повторных тромботических осложнений и выделяет лабораторные показатели, ассоциированные только с острым ишемическим нарушением мозгового кровообращения и только с гематологическим заболеванием у пациентов с коморбидностью ИИ и ИП.

Автор подчеркивает необходимость проведения тестирования пациентов с ИП в острейшем периоде инсульта по разработанному алгоритму обследования (в том числе с контролем уровня аллельной нагрузки V617F в гене JAK2) и проведением персонализированного подбора антитромботической и циторедуктивной терапии для минимизации рисков тромбгеморрагических осложнений и улучшения прогноза пациентов с подобными коморбидными состояниями.

Практические рекомендации, логично вытекают из результатов исследования, могут быть внедрены в работу неврологических, гематологических и терапевтических отделений, а также использоваться в процессе обучения врачей. Предложенные предиктивные панели лабораторных показателей функциональных исходов ишемических инсультов и прогноза тромбогеморрагических осложнений у пациентов с истинной полицитемией доступны для внедрения в реальную клиническую практику.

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

Автореферат изложен хорошим научным языком 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 законченной 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 лабораторной диагностики. По своей актуальности, новизне, научной и практической значимости диссертация Шабалиной Аллы

Анатольевны на тему «Ишемический инсульт при истинной полицитемии: клинико-лабораторное исследование» соответствует всем требованиям, в том числе 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), 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:

Заведующий кафедрой неврологии
ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф Владимирского
доктор медицинских наук, профессор

 С.В. Котов

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных

 С.В. Котов

Подпись заведующего кафедрой неврологии, _____ медицинских наук,
профессора Котова Сергея Викторовича заверяю.
Ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф Влад _____
доктор медицинских наук, профессор _____ Н.Ф.Берестень

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт им.
М.Ф Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф Владимирского)
Москва, ул. Щепкина, дом 61/2. E-mail: moniki@monikiweb.ru



« 19 » мая 2021 г.