

УТВЕРЖДАЮ

Директор

**ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского**

профессор

Евдокимов Д.Ю.

_____ 2017 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» о научно-практической значимости диссертации Кузнецовой Полины Игоревны на тему «Цереброваскулярная патология при Rh-негативных миелопролиферативных заболеваниях», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.11 – нервные болезни, 14.01.21 – гематология и переливание крови

Актуальность темы выполненной работы

Цереброваскулярные заболевания по-прежнему являются самыми распространенными и социально значимыми заболеваниями в мире. К изменениям гемореологии и гемостаза, как причине ишемических нарушений кровообращения, могут приводить в том числе патология кроветворной системы, одной из которых являются миелопролиферативные заболевания, характеризующиеся пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки. Классическими Rh-негативными миелопролиферативными заболеваниями называют три нозологических варианта: истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз.

Основными причинами угрожающими жизни пациентов с Rh-негативными миелопролиферативными заболеваниями, помимо опухолевой природы являются тромбо-геморрагические осложнения. Зачастую тромбозы различной локализации – как артериальные, так и венозные являются дебютом

миелопролиферативных заболеваний. Изменения морфологических и функциональных характеристик форменных элементов крови в сочетании с повреждением эндотелия может приводить к тромбозу как микроциркуляторного русла с развитием лакунарных инфарктов головного мозга, так и к тромбозу магистральных артерий головы с развитием обширных.

Своевременное выявление риска тромботических осложнений определяет прогноз таких осложнений, как острое нарушение мозгового кровообращения. Таким образом, представленная работа является актуальной и практически важной, поскольку посвящена определению особенностей течения цереброваскулярной патологии у больных Rh-негативными миелопролиферативными заболеваниями.

Объем и содержание работы

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста; состоит из введения, обзора литературы, описания объема и методов исследования, включающего характеристику пациентов, результатов собственных исследований (приводятся в 3 подглавах), обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 20 рисунками и содержит 32 таблицы. Библиографический указатель содержит 16 отечественных и 137 зарубежных источников литературы и 20 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертации.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Кузнецовой П.И. выполнена в соответствии с планом научных исследований 1-го неврологического отделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» в рамках научной темы № 115013010109. Решение поставленных в работе задач позволит персонифицировать раннюю диагностику цереброваскулярной патологии при миелопролиферативных заболеваниях и, в

соответствие с этим, обеспечить более раннюю таргетную коррекцию выявленных нарушений.

Цель исследования

Определить особенности течения цереброваскулярной патологии у больных Ph-негативными миелопролиферативными заболеваниями.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Миелопролиферативные заболевания могут выступать как фактор риска развития острой (20%) и хронической (38%) цереброваскулярной патологии, а также цереброваскулярные заболевания могут являться дебютом миелопролиферативных неоплазий. В результате исследования детально описаны клинические характеристики острого нарушения мозгового кровообращения, причем отдельной особенностью является развитие инсульта по типу гемореологической микроокклюзии (который редко диагностируется, маскируясь под клинику основного заболевания).

Маркерная мутация V617F в гене JAK2 коррелирует с развитием цереброваскулярной патологии и ассоциирована с развитием очаговых изменений в головном мозге (до 80%). Наличие мутации V617F в гене JAK2 среди пациентов с миелопролиферативными заболеваниями снижает фибринолитический потенциал сосудистой стенки ($p=0,045$), чем обусловлена частота встречаемости очаговых изменений головного мозга сосудистого генеза у пациентов с истинной полицитемией, а также наибольшую представленность тромботических осложнений, что коррелирует с распространённостью и уровнем аллельной нагрузки в гене JAK2V617F ($p=0,003$).

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертации

Описаны клинические характеристики цефалгического синдрома у лиц с цереброваскулярной патологией при миелопролиферативных заболеваниях.

Создана шкала для дифференциальной диагностики головной боли первичного и вторичного генеза, что может быть использовано в клинической практике. У пациентов с миелопролиферативными заболеваниями идентифицированы прогностические факторы риска развития цереброваскулярных заболеваний (дисфункция эндотелия, ухудшение эластичности эритроцитов), что является показанием для начала проведения превентивной антитромботической и другой специфической (циторедуктивной) терапии. Показано, что увеличение гемоглобина, эритроцитов, а также наличие мутации V617F в гене *JAK2* связано с более выраженным течением цереброваскулярной патологии.

Обоснованность и достоверность результатов

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений диссертационной работы Кузнецовой П.И. не вызывает сомнений. Диссертационное исследование базируется на проведенных лично исследованиях. Цель работы хорошо согласуется с ее названием и вытекает из представленной автором актуальности исследования. Задачи исследования сформулированы в соответствии со структурой работы, четкие, компактные и направлены на реализацию основного замысла работы. Результаты работы автора, его практические рекомендации внесли новые данные в практическую работу неврологов, а также уже используются для оптимизации текущих и при планировании последующих работ в рамках данной темы.

Достоверность полученных результатов обеспечивается применением современных высокотехнологичных диагностических и исследовательских методик.

При статистической обработке данных применены современные методы, адекватные поставленной цели и задачам, удовлетворяющие требованиям доказательной медицины.

В целом, достоверность полученных результатов определяется количеством наблюдений, постановкой цели и задач, критериями включения пациентов в исследование, использованием в работе современных методов

обследования, применением адекватного задачам исследования статистического анализа, что полностью удовлетворяет требованиям доказательной медицины.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в разработке протокола исследования, постановке задач, в обосновании выводов и практических рекомендаций. Автором проанализированы основные отечественные и зарубежные источники литературы. Самостоятельно проведены обследование и лечение больных с цереброваскулярной патологией, первичная лабораторная обработка образцов крови пациентов. Аналитическая и статистическая обработка, обобщение полученных данных выполнены непосредственно автором. Автор лично принимал участие в 7-и конференциях с докладами, по результатам исследования опубликовано 20 печатных работ, 6 из которых в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получен патент на изобретение №2609287 от 01.02.2017.

Рекомендации по дальнейшему использованию полученных в работе результатов и выводов

Результаты и выводы диссертационной работы могут использоваться в работе амбулаторной и стационарной неврологической и гематологической служб для ранней диагностики цереброваскулярных заболеваний и определения соответствующей терапевтической тактики.

Результаты работы Кузнецовой П.И. могут использоваться для дальнейших научных исследований в научно-исследовательских коллективах по актуальной проблеме современной неврологии и гематологии, в учебном процессе для студентов, врачей (неврологов, нейрохирургов, организаторов здравоохранения).

Полнота изложения результатов в опубликованных работах

Результаты исследования в достаточной мере отражены в 20 опубликованных работах в отечественных, так и зарубежных печатных изданиях, в том числе – в 6 статьях, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Замечания

При анализе диссертации принципиальных замечаний не возникло. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Заключение

Таким образом, диссертация Кузнецовой Полины Игоревны «Цереброваскулярная патология при Rh-негативных миелопролиферативных заболеваниях», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора М.М. Танащян, доктора медицинских наук А.Л. Меликян, является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи по ранней диагностике ишемического инсульта у больных с миелопролиферативными заболеваниями и тактике ведения пациентов с неврологической патологией на фоне миелопролиферативных заболеваний, что имеет существенное значение для неврологии и гематологии.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Кузнецовой Полины Игоревны «Цереброваскулярная патология при Rh-негативных миелопролиферативных заболеваниях» полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о

присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Кузнецова Полина Игоревна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.11 – нервные болезни, 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Отзыв обсужден на совместной научной конференции сотрудников неврологического, детского неврологического отделений, отделения клинической гематологии и иммунотерапии, кафедры неврологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, протокол №14 от 1 ноября 2017 г.

**Руководитель неврологического отделения,
заведующий кафедрой неврологии
факультета усовершенствования врачей
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
доктор медицинских наук, профессор
г. Москва, ул. Щепкина 61/2,
моб.тел. 8-916-143-93-92,
e-mail kotovsv@yandex.ru
Даю согласие на сбор,
обработку и хранение персональных данных**

С.В.

С.В.

**Руководитель отделения клинической
гематологии и иммунотерапии
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
доктор медицинских наук, профессор
г. Москва, ул. Щепкина 61/2,
моб.тел. 8-916-631-52-32
golenkov@monikiweb.ru
Даю согласие на сбор,
обработку и хранение персональных данных**

А.К.

А.К.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
"Московский областной научно-исследовательский институт им.
М.Ф. Владимирского"
129110 г. Москва, ул. Щепкина 61/2
Тел.: +7(495) 681-55-85
e-mail: moniki@monikiweb.ru
http://www.monikiweb.ru

04.11.2017г.



3 А.К.