

**Отзыв официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Савина Алексея Алексеевича на диссертационную работу Кузнецовой Полины Игоревны «Цереброваскулярная патология при Rh-негативных миелопролиферативных заболеваниях», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.11 – Нервные болезни, 14.01.21 – Гематология и переливание крови**

**Актуальность темы**

Цереброваскулярные заболевания были и остаются самыми распространенными и социально значимыми в мире. Концепция дисрегуляции гемореологии и гемостаза признана универсальным фактором этиопатогенеза ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК), протекающих на фоне повышения свертывающих, депрессии противосвертывающих и фибринолитических свойств крови и дисфункции эндотелия (Суслина З.А. с соавт. 2005). К подобным изменениям может приводить в том числе различная патология кроветворной системы, одной из которых являются миелопролиферативные заболевания (МПЗ), характеризующиеся пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки. Среди них к группе классических Rh-негативных МПЗ относят три нозологических варианта: истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), первичный миелофиброз (ПМФ). Этиология данных заболеваний до сих пор не известна. Однако, открытие мутации V617F в гене *JAK2* в 2005г. явилось доказательством клональной природы данных нозологий и значительно прояснило биологические особенности Rh-негативных МПЗ. Соматическая мутация гена *JAK2* у больных Rh-негативными МПЗ выявляется с высокой частотой: у пациентов с ИП в 96% случаев и более чем половина пациентов с ЭТ и ПМФ.

Основными причинами, существенно снижающими качество жизни и угрожающими жизни пациентов с Rh-негативными МПЗ, помимо опухолевой



природы являются тромбо- геморрагические осложнения. По данным различных авторов дебютом миелопролиферативных заболеваний в 40% случаев бывают тромбозы различной локализации – как артериальные, так и венозные. Ведущую роль в патогенезе тромбозов играет клональная природа МПЗ, приводящая к изменению морфологических и функциональных характеристик форменных элементов крови (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов), что 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 инфарктов и клиникой нарушений мозгового кровообращения. Именно раннее выявление риска тромботических осложнений определяет прогноз, а иногда и исход таких осложнений, как тромбозы венозных синусов, транзиторные ишемические атаки, острые и хронические цереброваскулярные заболевания (ХЦВЗ). Выявление факторов риска развития цереброваскулярной патологии у больных с МПЗ позволяет своевременно выделить группу пациентов, требующих активного наблюдения и проведения профилактической гемокорректорной терапии в сочетании со специфическими циторедуктивными препаратами

**Основной целью** Определить особенности течения цереброваскулярной патологии у больных Rh-негативными миелопролиферативными заболеваниями.

### **Научная новизна**

Впервые получены данные о заболеваемости цереброваскулярной патологией у больных Rh-негативными МПЗ и описаны особенности ее течения: характеристики головной боли, более молодой возраст в дебюте заболевания, очаговые изменения головного мозга (по данным МРТ). Уточнена роль головной боли как важнейшего клинического синдрома развития ишемических НМК у больных с МПЗ. Предложен метод дифференциальной диагностики вида цефалгического синдрома с помощью собственной шкалы оценки головной боли.

Определены ведущие патогенетические механизмы реализации острого НМК у больных миелопролиферативными заболеваниями. Оценены возможные риски развития тромбозов артериальной и венозной систем головного мозга на основании изменения функциональных свойств эритроцитов и тромбоцитов. Впервые



проанализирована корреляция между молекулярно-генетическим маркером-мутацией гена пролиферации *JAK2* и тромботическим поражением брахиоцефальных сосудов, а также риском развития цереброваскулярных заболеваний.

### **Практическая и теоретическая значимость работы**

Впервые описан цефалгический синдром у лиц с цереброваскулярной патологией при МПЗ. Создана шкала для дифференциальной диагностики головной боли первичного и вторичного генеза. У пациентов с МПЗ 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 наличие мутации V617F в гене *JAK2* связано с более выраженным течением цереброваскулярной патологии.

### **Объем и содержание диссертации.**

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.

Литературный обзор свидетельствует о достаточно глубокой оценке автором наиболее современных публикаций по тематике проекта.

В главе «Материалы и методы» описана характеристика обследованных лиц и методов исследования. Обследовано 104 человека с миелопролиферативным заболеванием, а также 65 человек с цереброваскулярной патологией без миелопролиферативного заболевания.

В работе применялись следующие методики: комплекс неврологического, нейровизуализационное, ультразвуковое дуплексное сканирование магистральных



сосудов головы, биохимические методы исследования (гемореология, гемостаз, липидный обмен, эндотелиальная функция), а также молекулярно-генетическое тестирование с применением метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (V617F в гене *Jak2*). Статистическая обработка результатов проводилась с применением программ Microsoft Excel, а также пакета компьютерных прикладных программ Statistica, версия 10.0.

В 3-й главе приводятся результаты исследования. Описывается неврологический, соматический статус обследованных. Далее дается детальный анализ инструментальных и лабораторных методов исследования, а также приводятся данные корреляционного анализа. В главе представлена разработанная автором оригинальной шкалы оценки вида головной боли при миелопролиферативных заболеваниях.

Работа завершается обсуждением полученных результатов; выводами, в которых отражена основная суть диссертации.

В результате исследования установлено, что пациенты с миелопролиферативными заболеваниями страдают цереброваскулярной патологией в более раннем возрасте, одним из проявлений является головная боль ассоциированная с появлением очаговых изменений головного мозга сосудистого генеза. Также цереброваскулярная патология в большом проценте случаев являлась дебютом миелопролиферативных заболеваний и проявлялась ишемическими инсультами различных подтипов. В результате проведенного исследования получены данные о более высоких цифрах развития острого нарушения мозгового кровообращения (до 20% по нашим данным, 10% по данным общемировой литературы) такое расхождение может быть объяснено развитием инсульта по типу гемореологической микроокклюзии, скрывающееся под маской неспецифических симптомов обусловленных основным заболеванием. Показано, что инсульт по типу гемореологической микроокклюзии случался чаще среди пациентов с истинной полицитемией, инсульт на фоне тромбоза одной из магистральных артерий головы более характерен для пациентов с эссенциальной тромбоцитемией. Также получены данные о влиянии гематологических параметров, в частности уровень гемоглобина и



эритроцитов, на появление очаговых изменений. Наличие мутации V617F в гене *Jak2* влияло на развитие тромботических осложнений.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации. По материалам диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них 6 публикации в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ, в которых полностью отражены основные результаты и выводы исследования. Получен патент на изобретение №2609287 от 01.02.2017.

По работе имеется ряд замечаний:

1. В условиях, когда пациенты постоянно получают антиагреганты результаты по антиагрегационной активности сосудистой стенки надо интерпретировать с осторожностью.
2. При наличии таких тестов, как протромбиновое время, протромбиновый индекс вычислять МНО абсолютно не целесообразно, т.к. этот тест используется только для контроля за варфаринотерапией.

Вместе с тем данные замечания носят дискуссионный характер и не умаляют значения проведенной большой и кропотливой работы.

#### Общее заключение

Диссертация Кузнецовой П.И. «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, содержащей решение актуальной задачи – ранней диагностики ишемических инсультов на фоне миелопролиферативных заболеваний, тактики ведения пациентов с неврологической патологией на фоне миелопролиферативных заболеваний, оценки вида головной боли, что имеет существенное значение для неврологии.

По методическому уровню, научной новизне, практической значимости, актуальности полученных результатов диссертация Кузнецовой П.И. «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 (ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335),  
предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук, а ее автор Кузнецова Полина Игоревна заслуживает присуждения  
искомой ученой степени по специальностям 14.01.11 – нервные болезни, 14.01.21 –  
гематология и переливание крови.

Официальный оппонент:

Савин Алексей Алексеевич  
доктор медицинских наук,  
профессор кафедры нервных болезней  
лечебного факультета ФГБОУ ВПО  
Московского государственного  
медико-стоматологического университета  
имени А.И. Евдокимова МЗ РФ  
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1.  
телефон: (499)713-03-01, e-mail: stu-clinic@mail.ru

Даю согласие на сбор, обработку и хранение  
персональных данных

Подпись, ученую степень, ученое звание д.м.н., п  
Савина Алексея Алексеевича заверяю.

Васюк Юрий Александрович, ученый секретарь,  
д.м.н., профессор, ФГБОУ ВПО  
Московского государственного  
медико-стоматологического университета  
имени А.И. Евдокимова МЗ РФ

«10» ноября 2017 г.

