

Отзыв официального оппонента
доктора медицинских наук, профессора Савина Алексея Алексеевича
на диссертационную работу Шамтиевой Камилы Витальевны
«Церебральная микроангиопатия и гомеостаз натрия»,
представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальностям:
14.01.11 – Нервные болезни

Актуальность темы выполненной работы

Диссертация Шамтиевой Камилы Витальевны посвящена актуальной проблеме ангионеврологии – церебральной микроангиопатии (ЦМА), более известной в нашей стране как «дисциркуляторная энцефалопатия» или «хроническая ишемия головного мозга», которая является причиной значимой доли ишемических инсультов, когнитивных нарушений и расстройств походки у пожилых, что представляет несомненное социально-экономическое значение. Патогенез заболевания до конца не изучен. Несмотря на то, что доказана роль артериальной гипертензии (АГ), успехи в применении антигипертензивной терапии не привели к снижению встречаемости церебральной микроангиопатии и ее клинических проявлений в нашей стране.

К настоящему времени накоплено достаточное количество клинических примеров несоответствия тяжести АГ выраженности ЦМА, что подразумевает наличие иных факторов риска. Таким образом, накопленные данные позволяют предполагать неоднозначность причинно-следственных связей между АГ и ЦМА.

Недавние эпидемиологические исследования установили, что одним из механизмов развития АГ, а также независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний является высокое потребление пищевой соли. Установлено, что не менее трети популяции имеет повышенную чувствительность к потреблению пищевой соли. Последняя может являться непосредственной причиной развития ЦМА у больных с нормальным артериальным давлением.

Таким образом, изучение индивидуальной чувствительности к повышенному потреблению пищевой соли, в основе которой лежит нарушение гомеостаза натрия в организме, должно стать основной для новых подходов к лечению и профилактике

ЦМА и ее клинических проявлений, а также создания рациональных диетических рекомендаций, так как, несомненно, универсальное ограничение потребления пищевой соли в популяции сопряжено с развитием неблагоприятных явлений.

Достоверность и новизна результатов работы

Достоверность полученных автором результатов определяется достаточным количеством наблюдений, четкой постановкой цели и задач, использованием в работе современных клинических, нейровизуализационных, лабораторных методов исследования, а также адекватной статической обработкой данных.

Впервые изучены различные аспекты гомеостаза натрия у пациентов с ЦМА. Оценены концентрация натрия, показатели ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, 20-гидроксиэйкозатетраеновая кислота (20-НЕТЕ), а также разработаны оригинальные лабораторные тесты, оценивающие буферную емкость гликокаликса по отношению к натрию, которая является эквивалентом соль-чувствительности, и осмотическую резистентность, отражающую функцию натриевые транспортеров клеточных мембран.

Установлено, что у больных с ЦМА имеются нарушения гомеостаза натрия, при этом соль-чувствительность и осморезистентность являются основными показателями гомеостаза натрия, ассоциированными с клиническими проявлениями и диагностическими МРТ-признаками ЦМА.

Установлено влияние индивидуальной повышенной соль-чувствительности на тяжесть нарушений походки и выраженность гиперинтенсивности белого вещества головного мозга, основного нейровизуализационного маркера ЦМА, а также особенности АГ у пациентов с ЦМА. Установлено, что осморезистентность не связана с АГ, однако повышение ее уровня влияет на когнитивное снижение, депрессию, выраженность гиперинтенсивности белого вещества и расширение периваскулярных пространств в семиовальных центрах головного мозга у пациентов с ЦМА. В основе развития клинических проявлений лежит связь соль-чувствительности и осморезистентности с поражением микроструктуры белого вещества, мозолистого тела и поясной извилины головного мозга, выявленное с помощью диффузионно-тензорной МРТ.

Определены механизмы, лежащие в основе поражения головного мозга, такие как повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, установленное по данным МРТ T1-динамического контрастирования, а также связь с факторами крови, повреждающими сосудистую стенку.

Впервые определены пороговые значения индивидуальных соль-чувствительности и осморезистентности, превышение которых несет риск развития ЦМА и является обоснованием для индивидуальных рекомендаций по ограничению потребления пищевой соли.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы основаны на большом фактическом материале. Все это свидетельствует в пользу достоверности представленных результатов и выводов диссертации.

Ценность для науки и практики диссертационной работы

Практическое значение работы состоит в том, что модифицированы и стандартизированы тесты определения индивидуальной соль-чувствительности по измерению буферной емкости гликокаликса эритроцитов к натрию и индивидуальной осморезистентности по устойчивости эритроцитов к лизису в гипотонических растворах со снижающимися концентрациями, отражающей функцию натриевых транспортеров клеточных мембран, а также был установлен диапазон их нормальных биологических значений, превышение которых определяет риск развития ЦМА и является обоснованием для индивидуальных рекомендаций по потреблению пищевой соли.

Теоретическое значение работы состоит в том, что показана роль нарушений гомеостаза натрия в развитии и прогрессировании ЦМА. Выявлена связь соль-чувствительности и осморезистентности с такими клиническими проявлениями, как нарушения походки, не связанные с гемипарезом, когнитивным снижением и депрессией, и ведущим нейровизуализационным маркером ЦМА - выраженностью гиперинтенсивности белого вещества головного мозга, а также с повреждением микроструктуры визуально неизмененного белого вещества лобных долей, мозолистого тела и поясной извилины, что обусловлено повышением проницаемости

гематоэнцефалического барьера, связью с биомаркерами крови, связанными с повреждением сосудистой стенки.

Впервые предложена предиктивная модель развития ЦМА на основе одновременного определения соль-чувствительности и осморезистентности, которая позволяет рассчитать вероятность развития данного заболевания, а значит проводить своевременную профилактику.

Оценка содержания диссертации, её завершенность

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста, содержит 37 таблиц и иллюстрирована 22 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных лиц и методов исследования, главы собственных результатов исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и литературного указателя, содержащего 40 отечественных и 201 зарубежных источников и 12 публикаций автора, подготовленных по теме диссертации.

В литературном обзоре содержатся основные современные представления о факторах риска, диагностике, патогенезе ЦМА. Подчеркивается, что хотя в основе большинства случаев ЦМА лежит АГ и возраст-зависимая эндотелиальная дисфункция, многие звенья патогенеза ЦМА изучены недостаточно. Детально проанализирована потенциальная роль нарушений гомеостаза натрия в развитии поражения головного мозга при ЦМА. Показано, что в настоящее время в арсенале исследовательских технологий имеются много нейровизуализационных и биохимических методик, позволяющих уточнить влияние различных метаболических нарушений, в том числе нарушений гомеостаза натрия, на развитие ЦМА. Подробно описаны существующие методики определения чувствительности к нарушениям гомеостаза натрия, в том числе эритроцитарные модели определения соль-чувствительности и осморезистентности.

Литературный обзор свидетельствует о высокой эрудированности автора в изучаемых им вопросах.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования. Проведена оценка клинических данных, включавшая оценку сосудистых факторов риска, анамнеза, общего и неврологического осмотра.

Подробно оценивались характеристики течения АГ как ведущего фактора риска ЦМА, как по анамнезу, так и с помощью суточного мониторинга артериального давления. Проводилось лабораторное исследование показателей гомеостаза натрия, модификация методик определения соль-чувствительности и осморезистентности на эритроцитарных моделях. Дополнительно оценивались показатели крови, ассоциированные с повреждением сосудистой стенки для выявления связи нарушений гомеостаза натрия с биомаркерами эндотелиальной дисфункции.

Достаточно подробно описан протокол МРТ-исследования, включавшего проведение как рутинной МРТ головного мозга для оценки классических нейровизуализационных признаков ЦМА согласно критериям STRIVE (2013), так и диффузионно-тензорную МРТ для оценки микроструктуры вещества головного мозга, МРТ T1-динамическое контрастирование для оценки проницаемости гематоэнцефалического барьера.

В третьей и четвертой главах проведен анализ полученных данных и их обсуждение. Автором показано, что среди оцениваемых факторов риска, АГ и характеристики ее течения, а также сахарный диабет 2-го типа являются ведущими у пациентов с ЦМА. Установлено, что среди клинических проявлений ЦМА доминируют нарушения ходьбы и когнитивные расстройства. Проведен детальный визуальный анализ МРТ-признаков ЦМА по критериям STRIVE (2013). Помимо гиперинтенсивности белого вещества, являющейся облигатным признаком ЦМА, второе место по встречаемости занимали расширенные периваскулярные пространства, за которыми следовали лакуны и микрокровоизлияния.

Показано, что среди пациентов с ЦМА преобладали больные с АГ 3 степени и частыми гипертоническими кризами. Отсутствовали статически значимые различия по концентрации натрия и показателям ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в основной и контрольной группах. Более высокие значения соль-чувствительности, соответствующей буферной емкости гликокаликса к натрию, и осморезистентности,

обусловленной дисфункцией натриевых транспортеров клеточных мембран, наблюдались у больных с ЦМА по сравнению с контрольной группой.

С помощью ROC анализа показана возможность предикции развития ЦМА по соль-чувствительности и осморезистентности, а также установлен диапазон их нормальных значений. Создана предиктивная модель развития ЦМА на основе одновременного определения соль-чувствительности и осморезистентности, которая позволяет рассчитать вероятность развития заболевания.

Среди показателей гомеостаза натрия установлена связь соль-чувствительности со степенью АГ и частыми кризами, гипертонической нагрузкой диастолическим АД в течение ночи и систолическим АД в течение дня, а 20-НЕТЕ – с частыми гипертоническими кризами и гипертонической нагрузкой систолическим и в меньшей степени диастолическим АД в течение ночи.

Показано, что соль-чувствительность связана с тяжелыми нарушениями ходьбы, осморезистентность – с когнитивным снижением и депрессией. Оба показателя, соль-чувствительность и осморезистентность влияют на выраженность гиперинтенсивности белого вещества, основного признака ЦМА. Осморезистентность также связана с расширенными периваскулярными пространствами в семиовальных центрах головного мозга.

Оба показателя связаны с повреждением микроструктуры визуально неизмененного белого вещества лобных долей, мозолистого тела и поясной извилины, установленным с помощью диффузионно-тензорной МРТ. Поражение головного мозга при повышенной соль-чувствительности связано также с увеличением проницаемости гематоэнцефалического барьера в сером и визуально неизмененном белом веществе полушарий головного мозга, выявленным с помощью МРТ T1-динамического контрастирования, которое происходит вследствие дисфункции эндотелия с повышением тканевого активатора плазминогена (t-РА) и снижением сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-A). Поражение головного мозга при повышенной осморезистентности связано с повышением обладающего профибротическим действием трансформирующего ростового фактора бета 1 (TGF- β 1). Между пациентами с ЦМА и обследуемыми из группы контроля не было выявлено различий по потреблению пищевой соли, а определяющим явилась

чувствительность к ее повышенному употреблению. Это указывает на необходимость соблюдения диетических рекомендаций по ограничению потребления соли только пациентами с показателями соль-чувствительности и осморезистентности, превышающими установленные в работе пороговые значения.

Таким образом, автором осуществлен большой объем исследований для решения поставленных задач и уточнения роли нарушений гомеостаза натрия в развитии и прогрессировании ЦМА. Выводы и практические рекомендации отражают ответы на вопросы, поставленные в задачах исследования.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

Результаты диссертации отражены в 12 печатных работах, в том числе 3 статьях в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для размещения научных публикаций. Работа прошла апробацию на конференциях международного и всероссийского уровня.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Шамтиевой Камилы Витальевны соответствует основным положениям диссертации с отражением актуальности темы, научной новизны, основных результатов и их обсуждений, выводов и практических рекомендаций.

Замечания

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Шамтиевой Камилы Витальевны нет.

Заключение


Таким образом, диссертационная работа Шамтиевой Камилы Витальевны на тему «Церебральная микроангиопатия и гомеостаз натрия» является законченной и самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – установление связи нарушений гомеостаза натрия с клиническими проявлениями, нейровизуализационными признаками и механизмами развития ЦМА. Результаты диссертационного исследования имеют важное

практическое и теоретическое значение для клинической неврологии, нейрорадиологии.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Шамтиевой Камилы Витальевны 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 №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры нервных болезней
лечебного факультета ФГБОУ ВО
МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ
доктор медицинских наук, профессор



Савин А.А.

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных


Савин А.А.

Подпись д.м.н., проф. Савина Алексея Алексеевича заверяю.

Ученый секретарь ФГБОУ ВО
МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ,
заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук, профессор


О.А. Васюк

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

8-916-538-35-09; stu-clinic@mail.ru

«03» декабря 2019 г.