

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Савина Алексея Алексеевича на диссертационную работу Забитовой Марьям Руслановны «Повреждение сосудистой стенки и проницаемость гематоэнцефалического барьера у больных с церебральной микроангиопатией: клиничко-нейровизуализационное исследование», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.11 – Нервные болезни, 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

Актуальность темы выполненной работы

Диссертация Забитовой М.Р. посвящена актуальной проблеме ангионеврологии – церебральной микроангиопатии, которая является причиной 20% ишемических инсультов, а вместе с болезнью Альцгеймера обуславливает развитие около 80% случаев всех деменций, что представляет несомненное социально-экономическое значение. Патогенез заболевания до конца не изучен. Наряду с артериальной гипертензией, приводящей к деструктивно-репаративным изменениям сосудистой стенки, склерозу мелких артерий и ишемии в области их кровоснабжения, не последнее значение в развитии заболевания придается дисфункции гематоэнцефалического барьера и хроническим воспалительным реакциям в сосудистой стенке и периваскулярных тканях. Появление современных методов нейровизуализации, к которым относится МРТ T1-динамическое контрастирование позволяет прижизненно оценивать состояние проницаемости гематоэнцефалического барьера у больных с ЦМА, что представляется крайне актуальным в виду признания нарушенной проницаемости ГЭБ одним из главных механизмов развития заболевания.

Гетерогенность нейровизуализационных проявлений ЦМА по доминированию тех или иных МРТ-признаков (лакуны, гиперинтенсивность белого вещества, микрокровоизлияния), отсутствие в некоторых случаях прямой корреляции между тяжестью АГ, клиническими проявлениями и поражением головного мозга у пациентов с ЦМА, позволяет предполагать

наличие разных типов ЦМА, отличающихся по механизмам формирования МРТ-признаков, и соответственно, различающихся по терапевтическим подходам.

Таким образом, неполное раскрытие механизмов повреждения сосудистой стенки при ЦМА, ограничивающее формирование эффективных стратегий по профилактике и лечению этого социально-значимого заболевания, делает диссертационную работу Забитовой М.Р. актуальной как в научном, так и в практическом отношении.

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.

Впервые выделены МРТ-типы ЦМА на стадии Fazekas 3, показаны различия в биохимическом профиле в зависимости от принадлежности к тому или иному типу ЦМА, что позволило предположить их патогенетический полиморфизм. Впервые в России на основании метода МРТ T1-динамического контрастирования проведена оценка дисфункции ГЭБ у больных с ЦМА. Показано значение повышенной проницаемости ГЭБ в формировании начальной ГИБВ и ГИБВ при втором МРТ-типе ЦМА на стадии Fazekas 3, что подтвердило предположения о патогенетической разнородности МРТ-типов ЦМА. Кроме того, установлено влияние повышенной проницаемости ГЭБ не только в зонах ГИБВ, но и в визуально неизменном белом веществе головного мозга и в сером веществе. На основании выявленной связи нейровизуализационных признаков ЦМА и МРТ-микроструктурного поражения белого вещества головного мозга, автором показано, что TNF-а, VEGF-A, sVCAM-1, t-PA, фибриноген могут рассматриваться в качестве биомаркеров прогрессирующего поражения сосудистой стенки и мозга у пациентов с ЦМА, развития когнитивных расстройств (t-PA, фибриноген).

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы основаны на большом фактическом материале, корректной статистической обработке. 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 установлены биомаркеры по крови больного, отражающие повреждение сосудистой стенки и мозга у больных с ЦМА, которые могут быть использованы для определения риска более агрессивного течения заболевания, развития когнитивных нарушений, а также будут способствовать определению индивидуальных лечебно-профилактических мероприятий. Выделена группа больных, угрожаемая по развитию тяжелого диффузно-очагового поражения мозга.

Теоретическое значение работы состоит в том, что показана значимая роль высокой проницаемости ГЭБ в инициировании заболевания и формировании начальных проявлений ЦМА – ГИБВ на стадии Fazekas 1, а также на поздних стадиях – ГИБВ у пациентов при втором МРТ-типе ЦМА на стадии Fazekas 3, что подтверждает механизм повышенной проницаемости ГЭБ как инициирующего звена развития ЦМА, а также открывает перспективы для дальнейшего поиска факторов, приводящих к дисфункции ГЭБ, развитию ГИБВ – наиболее часто встречающегося нейровизуализационного феномена ЦМА.

Оценка содержания диссертации, её завершенность

Диссертация изложена на 134 листах машинописного текста, построена по традиционному плану. Полученные автором результаты грамотно, последовательно изложены. Работа содержит 22 таблицы и иллюстрирована 15 рисунками. Литературный обзор содержит 27 отечественных и 257 зарубежных источника литературы, а также 10 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

В литературном обзоре содержатся основные современные представления о факторах риска, диагностике, патогенезе ЦМА. Детально проанализированы работы отечественных и зарубежных авторов, проводивших сопоставительный анализ различных показателей крови, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией, иммунным воспалением, регуляцией коагуляции и фибринолиза, тонуса сосудистой стенки и МРТ-признаками ЦМА. Автором были раскрыты потенциальные биохимические маркеры повреждения сосудистой стенки у пациентов с ЦМА. Хорошо описана часть, посвященная МРТ в оценке проницаемости ГЭБ, подробно описан принцип метода МРТ-T1 динамического контрастирования, используемые фармакокинетические модели, проанализированы современные работы по использованию данного метода у пациентов с ЦМА.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования. Проведена оценка клинических данных, включавшая оценку сосудистых факторов риска, неврологического и соматического анамнеза, общего и неврологического осмотра. Заслуживает внимания используемая оригинальная шкала оценки нарушений ходьбы у больных с ЦМА.

Подробно оценивались характеристики течения АГ как ведущего фактора риска ЦМА. Проводилось лабораторное исследование показателей, наиболее вероятно связанных с теми или иными механизмами повреждения сосудистой стенки и головного мозга. МРТ-исследование включало проведение рутинной МРТ головного мозга для оценки МРТ-признаков ЦМА согласно критериям STRIVE (2013), диффузионно-тензорную МРТ для оценки микроструктурного поражения мозга по показателям фракционной анизотропии и средней диффузии и МРТ T1-динамическое контрастирование для оценки проницаемости ГЭБ.

В третьей и четвертой главах проведен анализ полученных данных и их обсуждение. Автором показано, что среди оцениваемых факторов риска, АГ и характеристики ее течения и СД 2го типа являются ведущими у пациентов с ЦМА, статистически значимо отличаясь от группы контроля. Установлено, что среди клинических проявлений ЦМА доминируют нарушения ходьбы и

когнитивные нарушения. Проведен детальный визуальный анализ МРТ-признаков ЦМА по критериям STRIVE (2013). Показано, что ГИБВ встречалась у всех пациентов с ЦМА, второе место по встречаемости МРТ-признаков занимали расширенные периваскулярные пространства, за которыми следовали лакуны и микрокровоизлияния. По результатам визуального анализа был проведен кластерный анализ, позволивший выделить 2 МРТ-типа ЦМА. Приведен также и количественный анализ МРТ-признаков ЦМА, показаны статистически значимые различия по объему ГИБВ между пациентами с разной тяжестью ГИБВ по шкале Fazekas. Установлено, что средняя диффузия в визуально неизменном белом веществе достоверно выше у пациентов с ЦМА по сравнению с группой контроля.

Проведение сопоставления показателей крови с АГ и характеристиками ее течения позволило выделить факторы, ассоциированные с риском прогрессирования ЦМА. Так показано, что 15-НЕТЕ при отсутствии связи с макроструктурным поражением мозга, был связан с частотой гипертонических кризов, поступательно повышаясь от группы с единичными кризами до группы с частыми кризами. Другим фактором, связанным с особенностями АГ был креатинин: показана его ассоциация со степенью АГ и частотой гипертонических кризов.

Сопоставительный анализ показателей крови с МРТ-признаками ЦМА позволил выделить различия по биохимическому профилю для МРТ-типов ЦМА на стадии Fazekas 3 (снижение VEGF-A при первом типе, повышение TNF-а при втором типе), определены биомаркеры, связанные с развитием лакунарных инфарктов, микрокровоизлияний и расширенных периваскулярных пространств. Показана роль t-РА как фактора, ассоциированного с повышенной проницаемостью сосудистой стенки в развитии ГИБВ, расширенных периваскулярных пространств.

Показана связь показателей крови – t-РА, sVCAM-1, фибриногена, креатинина с макроструктурным повреждением мозга по данным диффузионно-тензорной МРТ, для VEGF-A выявлена прямая связь с

фракционной анизотропией в мозолистом теле, гиппокампе, что позволяет обсуждать его нейропротективное значение у больных с ЦМА.

Для t-РА, ранее показавшего связь с микроструктурным поражением поясной извилины, выявлена ассоциация с развитием когнитивных расстройств.

По результатам МРТ T1 динамического контрастирования установлены статистически значимые различия по показателю площади под кривой в неизменном белом веществе и в сером веществе между пациентами с ЦМА и группой контроля. Проведенный корреляционный анализ показал высокую прямую связь показателя проницаемости K_{trans} с показателем площади под кривой динамического контрастирования. Установлено влияние повышенной проницаемости ГЭБ в развитии ГИБВ на стадии Fazekas 1, а также у пациентов на стадии Fazekas 3 при втором МРТ-типе ЦМА.

Таким образом, автором осуществлен большой объем исследований для решения поставленных задач и уточнения механизмов повреждения сосудистой стенки, проницаемости ГЭБ и их связи с клиническими проявлениями и характером поражения головного мозга. В целом, методическая часть работы соответствует специализации. Выводы и практические рекомендации отражают ответы на вопросы, поставленные в задачах исследования.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

Результаты диссертации отражены в 10 печатных работах, в том числе 4 статьях в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для размещения научных публикаций. Получен патент на изобретение Регистрационный № 2018110868. Работа прошла апробацию на конференциях международного и всероссийского уровня.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации М.Р. Забитовой соответствует основным положениям диссертации с отражением актуальности темы, научной новизны, основных результатов и их обсуждений, выводов и практических рекомендаций.

Замечания

По работе есть ряд замечаний:

1. Как понимать, что в критериях невключения указан сахарный диабет, а в основной группе больных с церебральной микроангиопатией он присутствует у 21% больных.
2. Жаль, что в работе отсутствуют клинические примеры.
3. В выводах нежелательны сокращения.

Вместе с тем, указанные замечания не носят принципиального характера и не умаляют достоинств проведенной большой кропотливой работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Забитовой Марьям Руслановны на тему «Повреждение сосудистой стенки и проницаемость гематоэнцефалического барьера у больных с церебральной микроангиопатией: клинико-нейровизуализационное исследование» является законченной и самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – установление связи факторов, отражающих различные механизмы повреждения сосудистой стенки, проницаемости гематоэнцефалического барьера с клиническими проявлениями, характером поражения головного мозга у больных с ЦМА. Результаты диссертационного исследования имеют важное практическое и теоретическое значение для клинической неврологии, лучевой диагностики.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости и достоверности полученных результатов работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции Постановлений Правительства от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018г. №1168), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор Забитова М.Р. заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 14.01.11 – Нервные болезни, 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Официальный оппонент:

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

А.А.

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных

..А.

Подпись Савина Алексея Алексеевича заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО
МГМСУ им. А.И.Евдокимова МЗ РФ,
заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук, профессор

СЮК

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1
8-916-538-35-09; stu-clinic@mail.ru

«15» января 2019 г.

