

## Отзыв

официального оппонента профессора кафедры нервных болезней и нейрохирургии  
Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный  
медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской  
Федерации (Сеченовский Университет), доктора медицинских наук Дамулина Игоря  
Владимировича на диссертационную работу Шамтиевой Камилы Витальевны  
«Церебральная микроангиопатия и гомеостаз натрия», представленную на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни

### Актуальность темы выполненной работы

Медико-социальная значимость сосудистых заболеваний головного мозга не вызывает сомнений. Церебральная микроангиопатия (ЦМА), ассоциированная с возрастом и сосудистыми факторами риска, остается одной из актуальных и нерешенных проблем ангионеврологии старшего и пожилого возраста. ЦМА играет определяющую роль в развитии острых церебральных сосудистых нарушений – лакунарного ишемического инсульта, кровоизлияний в головной мозг, и является наряду с болезнью Альцгеймера, основной причиной когнитивных нарушений и утраты функциональной независимости у пожилых, представляя важную проблему для общественного здравоохранения.

Результаты проведенных исследований показывают, что развитие ЦМА в ряде случаев нельзя напрямую связать ни с возрастом, ни с артериальной гипертензией (АГ), которая является главным сосудистым фактором риска развития данной патологии. Контроль АГ, основного фактора риска ЦМА, не позволяет прогнозировать сдерживание прогрессирования ЦМА, что обосновывает поиск иных потенциально модифицируемых факторов риска.

Участие натрия в механизмах формирования АГ и развитии ее соль-чувствительных форм, а также показанное в последние годы самостоятельное влияние соль-чувствительности на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, позволяет предполагать значение нарушений гомеостаза натрия в развитии ЦМА и ее клинических проявлений.

К настоящему времени имеются единичные исследования, указывающие на связь гипернатриемии с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера и формированием гиперинтенсивности белого вещества головного мозга – основного МРТ-признака ЦМА.

Учитывая важность натрия для многочисленных биологических реакций, универсальные рекомендации об ограничении его приема отнюдь не безопасны. Показатели гомеостаза

натрия, ассоциированные с развитием ЦМА и ее клинических проявлений, не изучены и нуждаются в уточнении.

Все это определяет актуальность данного диссертационного исследования.

Целью проведенного исследования было изучение роли гомеостаза натрия в развитии ЦМА и ее клинических проявлений.

### **Достоверность и новизна результатов работы**

Автором приведено обследование 73 больных с ЦМА и 19 здоровых лиц контрольной группы с применением современных высокоинформативных методов нейровизуализации и биохимических методик. Детальный анализ полученных данных позволил разработать новые и важные в теоретическом и практическом плане выводы.

Исследование выполнено на современном научном уровне, в нем представлено достаточное количество наблюдений, четко сформулированы цель и задачи, представлен оригинальный дизайн исследования, проведен тщательный анализ полученных данных с их детальной статической обработкой, что позволяет утверждать о достоверности научных положений диссертации.

Впервые показан вклад нарушений гомеостаза натрия на развитие и прогрессирование ЦМА. Установлено влияние соль-чувствительности и осморезистентности на ряд клинических и нейровизуализационных проявлений ЦМА, в частности, на развитие гиперинтенсивности белого вещества.

Показано влияние некоторых из показателей гомеостаза натрия, таких как соль-чувствительности и 20-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты (20-НЕТЕ), на характеристики АГ у пациентов с ЦМА, что позволяет оптимизировать терапию данной группы больных.

Определены механизмы влияния нарушений гомеостаза натрия на развитие и прогрессирование ЦМА: повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера и повреждение микроструктуры в визуально неизменном белом веществе полушарий головного мозга, поясной извилине и мозолистом теле.

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, подтверждается достаточным объемом исследования, использованием в работе адекватных постановленным целям современных методов исследования, в том числе современных нейровизуализационных методик, и статистического анализа полученных данных. Достоверность положений и выводов доказана результатами исследования. Выводы целиком основаны на результатах проведенных исследований и вытекают из материалов диссертации.

### **Ценность для науки и практики диссертационной работы**

Практическое значение работы состоит в том, что впервые предложены подходы к оценке нарушений гомеостаза натрия у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. Научно обосновано внедрение в клиническую практику таких параметров, как соль-чувствительность и осморезистентность, которые смогут стать основой рациональных диетических рекомендаций по потреблению пищевой соли для пациентов с ЦМА. Стандартизованы не только тесты определения данных показателей, но и установлены пороги их нормальных значений.

Теоретическое значение работы состоит в том, что установлены новые факторы риска развития и прогрессирования ЦМА, опосредованные как влиянием АГ, так и независимыми от нее механизмами. Установлена роль нарушений гомеостаза натрия в развитии клинических и нейровизуализационных проявлений ЦМА. Выявлено что ведущими нарушениями гомеостаза натрия для пациентов с ЦМА являются соль-чувствительность и осморезистентность, а также 20-НЕТЕ, которая связана с поражением головного мозга у пациентов с ЦМА. Установлены механизмы взаимосвязи показателей нарушения гомеостаза натрия, таких как соль-чувствительность и осморезистентность, с развитием гиперинтенсивности белого вещества головного мозга, ведущего нейровизуализационного признака ЦМА, тяжелых нарушений ходьбы, когнитивных расстройств и депрессии у пациентов с ЦМА. Показана возможность прогнозирования развития ЦМА с помощью на основе определения соль-чувствительности и осморезистентности.

### **Оценка содержания диссертации, её завершенности**

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 библиографического указателя, содержащего 40 отечественных и 201 зарубежных источников и 12 публикаций автора, подготовленных по теме диссертации.

Оглавление диссертации правильно отражает названия глав работы.

В обзоре литературы отражены основные современные представления об изучаемой проблеме. Проанализирован достаточный объем отечественной и зарубежной литературы, в большей степени относящийся к публикациям последних 10 лет. Отражены публикации,

посвященные проблеме нарушений гомеостаза натрия при ЦМА, которые являются единичными и вышедшими в печати в последние несколько лет. Обосновано применение использованных в исследовании методов, освещены исторические аспекты формирования представлений о роли нарушений гомеостаза натрия в развитии цереброваскулярной патологии. Автор продемонстрировала глубокое знание предмета изучения.

Во второй главе представлены материал, методология и методы исследования. Проведен анализ сосудистых факторов риска у пациентов с ЦМА, в частности, подробно оценивались характеристики АГ. Внедрен и адаптирован опросник потребления пищевой соли, основой которому послужили рекомендации Всемирной Организации Здравоохранения. Подробно описана лабораторная часть исследования, в частности, методики определения соль-чувствительности и осморезистентности с использованием эритроцитарных моделей. Приведен в деталях протокол нейровизуализационного исследования, в том числе с использованием относительно новых методик - диффузионно-тензорной МРТ и МРТ T1-динамического контрастирования.

В третьей главе приведены полученные результаты. Проанализированы клинические и нейровизуализационные характеристики обследованных пациентов с ЦМА. Оценены классические сосудистые факторы риска, а также потребление пищевой соли. Показано, что ведущим фактором поражения головного мозга у пациентов с ЦМА является индивидуальная чувствительность к нарушениям гомеостаза натрия, которую необходимо оценивать по параметрам соль-чувствительности и осморезистентности.

Установлено, что данные показатели выше у пациентов с ЦМА, в то время как концентрация натрия, показатели ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и 20-НЕТЕ не различаются между пациентами с ЦМА и контролем. Эти показатели также не имеют связи с нейровизуализационными признаками ЦМА, в то время как соль-чувствительность и осморезистентность влияют на выраженность гиперинтенсивности белого вещества головного мозга, основного нейровизуализационного признака ЦМА, что делает их наиболее чувствительными маркерами риска развития ЦМА. С использованием данных показателей выведено уравнение для расчета вероятности развития ЦМА.

Выявлено что некоторые показатели нарушений гомеостаза натрия, такие как 20-НЕТЕ и соль-чувствительность связаны с характеристиками АГ, степенью и частотой гипертонических кризов у пациентов с ЦМА, что является одним из механизмов поражения головного мозга при данной патологии.

Установлена связь соль-чувствительности и осморезистентности с клиническими проявлениями ЦМА - нарушениями ходьбы, в основе которых лежит поражение микроструктуры белого вещества полушарий, мозолистого тела, поясной извилины головного мозга.

Исследованы механизмы влияния повышенных параметров соль-чувствительности и осморезистентности на поражение головного мозга. Поражение головного мозга при повышенной соль-чувствительности связано с увеличением проницаемости гематоэнцефалического барьера вследствие повышения тканевого активатора плазминогена (t-РА) и снижения сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-A). Связь повышенной осморезистентности с поражением головного мозга обусловлено повышением обладающего профибротическим действием трансформирующего ростового фактора бета 1 (TGF- $\beta$ 1).

Таким образом, выявленная связь соль-чувствительности и осморезистентности с клиническими проявлениями и нейровизуализационными признаками ЦМА, маркерами повреждения сосудистой стенки и проницаемостью гематоэнцефалического барьера, а также возможность предикции развития ЦМА с помощью изучаемых показателей, обосновывает рассмотрение соль-чувствительности и осморезистентности как факторов риска развития ЦМА.

Автор делает вполне обоснованный вывод, что при разработке алгоритма профилактики развития и прогрессирования ЦМА необходимо планировать не только нормализацию АД, но и учитывать потребление пищевой соли и индивидуальную чувствительность пациента к нарушениям гомеостаза натрия, которая может быть оценена с помощью внедренных тестов.

Обсуждение каждого фрагмента исследования содержит детальный анализ полученных результатов и сопоставление их с данными других авторов.

Заключение носит аналитический характер, резюмирует полученные результаты.

Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы и соответствуют поставленной цели и задачам. Практические рекомендации доступны для применения в клинической работе.

Библиографический список соответствует ссылкам по тексту диссертации.

#### **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. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на национальных и международных конференциях.

Оформление работы соответствует требованиям ВАК. Стиль изложения материала качественно передает содержание диссертации.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат соответствует основным положениям диссертации, в нем отражены актуальность темы, научная новизна, практическая значимость, основные результаты и их обсуждение, выводы и практическая значимость.

#### **Замечания**

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В дискуссионном плане следует отметить, что проведенную работу украсило бы описание феноменологических особенностей постуральных расстройств у обследованных больных. Проведенное исследование можно было бы дополнить определением уровня гомоцистеина, поскольку гипергомоцистеинемия также является фактором риска развития когнитивных нарушений. Кроме того, при обсуждении полученных результатов следовало бы отметить и возможное влияние повышенного артериального давления на риск развития альцгеймеровских изменений (концепция т.н. смешанной деменции). Впрочем, все это никоим образом не снижает значимости проделанной работы и может явиться направлением дальнейших научных изысканий.

Совместных работ с соискателем не имею. Не являюсь членом экспертного совета ВАК.

#### **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 роли гомеостаза натрия в развитии церебральной микроангиопатии, ее клинических проявлений и МРТ-признаков. Результаты диссертационного исследования имеют важное практическое и теоретическое значение для клинической неврологии.

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 кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

**Официальный оппонент:**

профессор кафедры нервных болезней  
и нейрохирургии Института клинической медицины  
ФГАОУ ВО «Первый Московский  
Государственный медицинский университет  
им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет),  
доктор медицинских наук,  
профессор

 Змулин Игорь Владимирович

Даю согласие на сбор, обработку  
и хранение персональных данных  
«03» декабря 2019 г.

 Змулин Игорь Владимирович

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет  
имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский  
Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая 8, стр. 2, тел.: 8 (499) 248-01-81, e-mail:  
rektorat@sechenov.ru, expedition@mma.ru

Подпись заверяю

