

В диссертационный совет Д 208.041.04
при ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(127437, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1)

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Белопасова Владимира Викторовича на диссертационную работу Гнедовской Елены Владимировны на тему «Цереброваскулярная патология трудоспособного возраста: стратификация риска, нейровизуализационные феномены, факторы и механизмы прогрессирования», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни

Актуальность темы

Сердечно-сосудистые заболевания в связи с их повсеместной распространённостью, ростом заболеваемости, омоложением, высоким потенциалом негативного влияния на качество жизни больных, потери трудоспособности взрослого населения, развития угрожаемых соматических осложнений и летального исхода признаны Генеральной Ассамблеей ООН «одним из основных вызовов XXI века». В общей структуре смертности населения России инфаркты сердца и церебральные инсульты занимают лидирующие места. Предпринимаемые медперсоналом и органами здравоохранения меры по коррекции и устранению факторов риска развития кардиальных и неврологических осложнений у молодого, среднего, пожилого и старческого возраста реализуются не в полной мере, не способствуя значимому снижению заболеваемости и смертности, изменению демографических показателей. При анализе причин неудовлетворенностью результатами первичной и вторичной профилактики обращает внимание, что проводимые мероприятия не адапти-

рованы для всеобщего доступа, так как направлены в основном на старшие возрастные группы и группы «высокого риска», лица трудоспособного возраста с низким/умеренным риском развития сердечно-сосудистых осложнений не имеют доступа к необходимой информации, вместе с тем представляют собой большую группу по возраст-зависимому и гендерному кумулированию сердечно-сосудистых факторов риска, ассоциированных с инициацией острых и хронических форм нарушений органного кровообращения, летальным исходом. В тоже время установлено, что на доклинической (асимптомной) стадии они и сопутствующие им патологические процессы потенциально обратимы. Целенаправленное сравнительное изучение основных механизмов развития цереброваскулярной патологии, значимых биомаркеров раннего повреждения стенки сосудов и вещества мозга, нейровизуализационных признаков поражения ЦНС, когнитивных и эмоциональных нарушений, их прогрессирования на субклинической стадии заболевания в зависимости от этиологии и факторов риска у мужчин и женщин в возрасте 40-59 лет на большой выборке в открытой популяции ранее не проводилось.

Смена парадигмы клинического мышления, методологии и векторов обследования, коррекция существующих рекомендаций по выявлению и лечению больных с цереброваскулярной патологией сулят обосновать и предложить терапевтам, кардиологам и неврологам новые подходы для оценки эталонов исследования, стратификация факторов риска, нивелированию их негативного влияния на функционирование головного мозга у лиц репродуктивного периода.

Качество проведенного соискателем исследования, актуальность темы представленной диссертационной работы, ее научная ценность не вызывают сомнений.

Научная новизна полученных результатов исследования, выводов и практических рекомендаций

В рамках данного диссертационного исследования впервые в Российской Федерации проведена подробная стратификация форм и факторов риска цереброваскулярных заболеваний у четко очерченной когорты пациентов трудоспособного возраста (40-59 лет) с использованием шкалы «Рискометра™ инсульта», увеличивающей выявляемость лиц с низким и умеренным риском инсульта.

Впервые у лиц без цереброваскулярных осложнений выявлена взаимосвязь выраженности основных факторов риска и биомаркеров повреждения сосудистой стенки с показателями стресс-индукции, имеющей значение в формировании, запуске и поддержании механизмов повреждения сосудистой стенки как у пациентов как с АГ, так и без АГ.

Впервые получены данные о различиях в раннем поражении сосудистой стенки и вещества мозга у больных с АГ и без АГ. При наличии АГ ведущее значение имеют локальные механизмы TGF- β 1-опосредованного ремоделирования, при отсутствии её - поражение сосудистой стенки и развитие гиперинтенсивности белого вещества обусловлено TNF- α системным воспалением.

Впервые определены МРТ-признаки, являющиеся предикторами высокого риска развития клинически значимых церебральных проявлений. Установлено, что при возрастании отягощенности факторами риска от низкого до умеренного уровня имеет место, характерное для церебральной микроангиопатии (ЦМА), асимптомное поражение артерий, артериол и венул, обеспечивающих кровоснабжение серого и белого вещества головного мозга.

Впервые продемонстрирована значимость степени выраженности гиперинтенсивности белого вещества в полушариях мозга, а также микроструктурных изменений в визуально неизменном веществе передних отделов таламуса и гиппокампе в развитии когнитивных и эмоциональных расстройств у больных с впервые выявленной асимптомной нелеченой артериальной ги-

пертензией (АГ), уточнены локализация, патофизиологические механизмы прогрессирования очаговых и диффузных изменений в юстакортикальных, глубоких и перивентрикулярных отделах белого вещества по измеряемому по картам МРТ коэффициенту диффузии свободной воды (ИКД) в нем.

Впервые доказано, что в развитии ранних изменений в головном мозге при асимптомной нелеченой АГ не лакунарные инфаркты, которые встречаются редко, а изменения диффузии в неизменном белом веществе играют определяющую роль в патогенезе выявленных при нейропсихологической оценке субклинических когнитивных и эмоциональных расстройств.

Обоснованность и достоверность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Сформулированные в диссертации Е.В. Гнедовской научные положения, выводы и практические рекомендации хорошо обоснованы, на всех этапах выполнения диссертационного исследования и анализа полученных данных автор принимала личное участие. Получены новые данные по сравнению с предыдущими результатами российских и зарубежных исследователей.

Для достижения поставленной цели и выполнения задач исследования были использованы современные методы клинической, лабораторной и нейровизуализационной оценки сосудистой и структурной патологии мозга, статистического анализа при оценке большого количества клинических наблюдений (1133 чел.). Квалифицированная статистическая обработка и анализ результатов исследования подтверждают их достоверность, обоснованность сделанных выводов и рекомендаций.

Представленные выводы и положения, выносимые на защиту, соответствуют цели и задачам исследования. Его основные результаты доложены на многих российских и международных конференциях и конгрессах, внедрены для практического использования в стационары Научного центра неврологии, Российского геронтологического научно-клинического центра, ГКБ имени В.П.Демикова. Основные положения и рекомендации диссертации нашли применение в процессе обучения и подготовки врачей-неврологов в

Научном центре неврологии, на факультете фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», в ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова».

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 267 листах машинописного текста, состоит из введения, главы обзора литературы, 5 глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Во введении в сжатой форме отражены современные представления об эпидемиологии цереброваскулярной патологии, факторах риска развития инсультов, значимости их стратификации при осуществлении программ первичной и вторичной профилактики, акцентируется внимание на степень разработанности темы исследования, её актуальности, недостаточной эффективности концепции «высокого риска» в профилактике инсульта и острых сердечно-сосудистых событий на популяционном уровне, важности и необходимости обследования лиц с низким или умеренным риском возникновения инсульта, у которых при углубленном обследовании выявляются доклинические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы и головного мозга и они могут быть обратимы.

Обзор литературы, основан на анализе 369 источников, из них 71 отечественных, 298 зарубежных авторов. В нем в полной мере освещены основные факторы риска, стратегии снижения заболеваемости и смертности, используемые в настоящее время в клинической практике, подходы к оценке и стратификации риска цереброваскулярных заболеваний при использовании шкал фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, указывается на ограниченность каждой из них в связи с разным «весом» факторов риска в каждой прогностической системе, неадаптированность использования на приеме в поликлинике. Внедрение новых технологий в виде мобильного

приложения «Рискометр™ инсульта», позволяет нивелировать имеющиеся проблемы, рассчитать риск инсульта на ближайшие 5 или 10 лет для любого человека в возрасте старше 20 лет. Особое внимание уделено оценке прогрессирования ранней цереброваскулярной патологии на доклиническом этапе, выявлению факторов и механизмов её развития, форм поражения ЦНС, взаимосвязи факторов риска с признаками раннего повреждения сосудистой стенки и головного мозга, использованию биомаркеров и МРТ-признаков для верификации потери микроструктурной целостности, что обосновывает актуальность и необходимость проведения настоящего исследования.

В главе 2 освещаются методологии и методы клинико-лабораторного и нейровизуализационного исследования, представлены характеристика групп обследованных пациентов: выборка I – пациенты молодого, среднего возраста и старше с различными неврологическими заболеваниями (675 чел.); выборка II – пациенты, перенесшие инсульт (82 чел.); выборка III – популяционная выборка лиц 40-59 лет (376 чел.). Используются современные методы оценки факторов риска развития инсульта, биохимических показателей, регионарного кровообращения, функционально значимых зон головного мозга, статистической обработки полученных данных. Их анализ свидетельствует о достоверности полученной информации, обоснованности сформулированных выводов.

В последующих 5 главах изложены и представлены в 31 таблице и 43 рисунках результаты собственных исследований: в 3-ей - комплексной оценки пятилетнего риска развития инсульта у лиц молодого, среднего возраста и старше без инсульта (выборка I) и перенесших инсульт (выборка II), в 4-ой - встречаемости сосудистых факторов риска в популяционной выборке сплошного скрининга лиц критического возрастного периода с возможной трансформацией риска в развитие сосудистых осложнений (выборка III), в 5-ой – систематизации, выявляемых у них нейровизуализационных феноменов, характеризующих церебральные изменения при наличии и отсутствии асимптомной нелеченой АГ, в 6-ой – исследования распространенности у лиц вы-

борки III когнитивных и эмоциональных расстройств, их взаимосвязи с сосудистыми факторами риска, структурными и МРТ-микроструктурными изменениями визуально неизмененного белого вещества головного мозга, выраженностью его гиперинтенсивности, повышением ИКД воды при асимптомной нелеченой АГ, в 7-ой главе - сопоставления показателей стресс-индукции, биомаркеров антиоксидантной защиты, раннего повреждения сосудистой стенки и головного мозга с факторами сосудистого риска, выраженностью МРТ признаков церебральной микроангиопатии.

Текст обсуждения (глава 8) отражает все этапы проведенного исследования, на основании полученных данных, автор приходит к заключению, что лица трудоспособного возраста с низким/умеренным риском сердечно-сосудистых осложнений, представляют собой большую группу угрожаемых по ранней сосудистой смерти и быстрому возраст-зависимому кумулированию сердечно-сосудистых факторов риска. Анализируются механизмы повреждения мелких церебральных артерий, белого вещества головного мозга, развития нейровизуализационных феноменов, субклинических когнитивных и эмоциональных расстройств у больных с и без АГ, констатируется связь очагов лизиса в белом веществе с ведущими факторами сердечно-сосудистого риска, указывается на необходимость ранней оценки потенциального риска развития клинических проявлений и выявлении биомаркеров поражения сосудов и мозга у асимптомных лиц, своевременного начала превентивных стратегии с целью предупреждения развития церебральной микроангиопатии, подчеркивается перспективность и практическая потребность дальнейших исследований патогенеза и факторов риска инсульта у лиц не достигших пенсионного возраста.

Значимость полученных результатов для развития научных знаний в области неврологии

В диссертационной работе представлены новые данные, свидетельствующие о высокой распространенности и нарастании общей отягощенности

основных факторов риска развития цереброваскулярной патологии у лиц 40-59 лет, накоплении их с возрастом, трансформации при наличии 3-4 факторов в клинически значимые сердечно-сосудистые осложнения при отсутствии или наличии АГ, редком обращении в лечебно-профилактические учреждения, выявлении низкого и умеренного прогностического риска, разной степени выраженности когнитивных, эмоциональных нарушений, циркулирующих биохимических маркеров повреждения сосудистой стенки и стресс-индукции, нейровизуализационных изменений в задних и глубоких отделах полушарий мозга, характеризующих наличие церебральной микроангиопатии.

Ценность для практического здравоохранения результатов, выводов и практических рекомендаций диссертационного исследования

При оценке риска инсульта и снижения когнитивных функций у лиц трудоспособного возраста обосновано применение шкал «Рискометра™ инсульта», при умеренном и высоком риске развития инсульта - современных программ нейровизуализации. Обнаруженные при МРТ головного мозга микроструктурные изменения в неизменном белом веществе, в измененном, свидетельствующие о поражении мелких церебральных сосудов, являются достоверными признаками поражения головного мозга. Наряду с повышением содержания в сыворотке крови биомаркеров повреждения сосудистой стенки, они могут использоваться для выявления прогрессирования патологического процесса, контроля за эффективностью профилактических и лечебных мероприятий.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

По теме диссертации опубликована 30 печатных работ, из них 16 в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК Минобрнауки РФ, что свидетельствует о научной зрелости автора, подтверждает актуальность и практическую значимость законченного исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Е. В. Гнедовской оформлен традиционно, отражает содержание диссертации и все этапы научного поиска. Основные положения, выносимые на защиту, соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации аргументированы, выводы логичны, закономерно вытекают из содержания печатной рукописи.

Замечания

Замечаний к материалу, изложенному в диссертации и автореферате, оформлению нет.

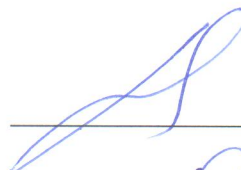
Заключение

Основные положения, содержание диссертации и автореферата полностью отвечает требованиям, предъявляемым к исследованиям данного уровня.

Таким образом, диссертационная работа Гнедовской Елены Владимировны на тему «Цереброваскулярная патология трудоспособного возраста: стратификация риска, нейровизуализационные феномены, факторы и механизмы прогрессирования» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решены важные научно-практические проблемы - изучение факторов риска развития инсульта и особенностей цереброваскулярной патологии в популяции трудоспособного населения, выявление механизмов и маркеров раннего повреждения мозга с помощью клинико-лабораторных и нейровизуализационных методик, разработка рекомендаций по совершенствованию системы активной профилактики сосудистых форм поражения головного мозга, что имеет большую научно-практическую значимость для клинической неврологии.

Диссертация полностью соответствует критериям, установленным п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426), а ее автор Гнедовская Елена Владимировна заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни (медицинские науки).

Заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии
с курсом последипломного образования
ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Белопасов В.В.

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных



Белопасов В.В.

Подпись заведующего кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., проф. Белопасова В.В.

ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук, доцент



Кульков В.Н.

22 сентября 2021 г.

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»
Минздрава России, 414000, Астраханская область, г. Астрахань,
ул. Бакинская, д. 121, телефон: +7 (8512) 52-41-43, e-mail: post@astgmu.ru

В диссертационный совет Д 208.041.04

при ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Делегатская ул., д.20, стр.1, г. Москва, 127473)

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по докторской диссертации **Гнедовской Елены Владимировны** на тему: «Цереброваскулярная патология трудоспособного возраста: стратификация риска, нейровизуализационные феномены, факторы и механизмы прогрессирования» по специальности 14.01.11 - «нервные болезни»

Фамилия, Имя, Отчество (полностью)	Ученая степень, наименование отрасли науки, научных специальностей, по которым им защищена диссертация. Ученое звание (при наличии).	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент предоставления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент предоставления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет желательно по теме оппонируемой диссертации)
Белопасов Владимир Викторович	Доктор медицинских наук (14.01.11 – медицинские науки), профессор	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации	Заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом последипломного образования.	<ol style="list-style-type: none">1. Мирбабаева Н.Н., Белопасов В.В. Профилактика и лечение стрессовых аффективных расстройств при ишемическом инсульте. Астраханский медицинский журнал. 2016. Т. 11. № 1. С. 89-95.2. Демин Д.А., Белопасов В.В., Асфандиярова Е.В., Журавлева Е.Н., Минтулаев И.С., Николаева Е.В. Инсульты-хамелеоны. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т. 119. № 4. С. 72-80.3. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19. Клиническая практика. 2020. Т. 11. № 2. С. 60-80.4. Белопасова А.В., Кадыков А.С., Белопасов В.В., Четкин А.О., Коновалов Р.Н., Крупнова К.В. Дуральная артериовенозная фистула - причина пульсирующего шума в ухе. Клиническая практика. 2020; 11(3): 107-113.5. Белопасов В.В., Губанова М.В., Белопасова А.В., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. Лицо Арлекина – редкая форма вегетативной дисфункции при диссекции внутренней сонной артерии. Клиническая практика. 2019; 10(1):88–93.

				6.Белопасов В.В. Тригеминальный трофический синдром. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2020. Т. 4. № 9. С. 566-572. 7, Белопасов В.В., Журавлева Е.Н., Нугманова Н.П., Абдрашитова А.Т. Постковидные неврологические синдромы. Клиническая практика. 2021; 12(2):69–82.
--	--	--	--	---

Не являюсь членом ВАК и членом экспертного совета ВАК.

На оппонирование диссертации согласен.

Заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

_____ Белопасов В.В.
_____ Белопасов В.В.

Согласен на обработку персональных данных.

Подпись заведующего кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., проф. Белопасова В.В. ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
кандидат медицинских наук, доцент

_____ Кульков В.Н.



«22» сентября 2021 г.