

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Савина Алексея Алексеевича на диссертационную работу Костыревой М.В. «Функция эндотелия у пациентов с артериальной гипертонией и начальными проявлениями цереброваскулярной патологии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям «14.01.11 – нервные болезни», «03.01.14 – биохимия»

### Актуальность темы.

Сосудистые заболевания головного мозга остаются одной из наиболее социально-значимых проблем современной медицины. Однако, до настоящего времени являются актуальными многие вопросы, связанные с диагностикой и лечением хронической цереброваскулярной патологии, в частности начальных клинических проявлений цереброваскулярной патологии, при которых лечебно-профилактические мероприятия наиболее эффективны.

Артериальная гипертония является важнейшим фактором риска развития различных форм хронической цереброваскулярной патологии, ишемического и геморрагического инсульта, транзиторных ишемических атак, гипертонического церебрального криза, дисциркуляторной энцефалопатии, сосудистой деменции, ухудшающими прогноз жизни и работоспособность пациентов.

Эпидемиологические исследования распространенности цереброваскулярных заболеваний в нашей стране показали, что данная патология имеет место у 20% пациентов трудоспособного населения. Особое внимание было обращено на начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга. Указанный синдром вызывает большой интерес врачей и научных сотрудников особенно, после включения его в отечественную классификацию сосудистых заболеваний головного и спинного мозга. Проспективные наблюдения за пациентами с начальными

проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга при артериальной гипертонии показали, что риск развития острых сердечнососудистых осложнений у этой категории больных значительно выше, чем у больных с артериальной гипертонией, не имеющих «церебральных» жалоб. Начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга – клинический синдром в рамках цереброваскулярных заболеваний, отличающийся развитием комплекса «церебральных» жалоб и имеющий тенденцию к прогрессированию. Данная нозология, как самостоятельная форма сосудистых заболеваний головного мозга, отсутствует, хотя значимость проблемы бесспорна, поскольку необходимо привлечь внимание врачей к этим наиболее ранним проявлениям нарушения мозгового кровообращения, тем более что они выявляются и у лиц трудоспособного возраста. Вместе с тем, еще недостаточно данных об эффективности профилактики, ориентированной на эту нозологию. Этот вопрос до сих пор остается открытым и требует своего решения.

На сегодняшний день сформулирована концепция эндотелиальной дисфункции как принципиально важного звена патогенеза артериальной гипертонии. Изменения клеточной рецепции, внутриклеточной сигнализации, а также нарушения гематовазальных взаимодействий являются как причиной, так и одним из решающих звеньев патогенеза АГ, атеросклероза и нарушений мозгового кровообращения.

В последние годы активно изучается роль воспалительного процесса в патологии сосудов. В частности показано активное участие медиаторов воспаления в развитии атеросклероза и рассматривается теорию воспалительного механизма в развитии артериальной гипертонии.

Несмотря на большое число работ, посвященных изучению этиологии и патогенеза цереброваскулярных заболеваний при артериальной гипертонии, биохимические механизмы развития и прогрессирования этой патологии требуют дальнейшего изучения. Особенно перспективным представляется анализ состояния эндотелия, обеспечивающего адекватное

состояние гемореологии и системы свертывания крови, контролирующего уровень асептического воспалительного процесса и регулирующего вазоактивные реакции.

**Основной целью** диссертационного исследования является оценка вклада основных биохимических показателей, ассоциирующихся с дисфункцией эндотелия (фактор Виллебранда, про- и противовоспалительные цитокины, реологические характеристики эритроцитов, дислиппротеинемия) у пациентов с начальными клиническими проявлениями цереброваскулярной патологии при артериальной гипертензии.

#### **Научная новизна.**

Впервые установлено, что атеросклеротические повреждения магистральных артерий головы ассоциируются с такими связанными с дисфункцией эндотелия биохимическими изменениями, как увеличение содержания фактора Виллебранда, повышение уровня провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  при одновременном снижении уровня противовоспалительного цитокина IL-10, повышение уровня С-реактивного белка, триглицеридов, коэффициента атерогенности и усиление агрегации эритроцитов.

Сопоставительный анализ основных характеристик артериальной гипертензии показал, что у больных дисциркуляторной энцефалопатией I по сравнению с пациентами с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга достоверно чаще отмечалась более выраженная степень артериальной гипертензии, а также такие проявления субклинической цереброваскулярной патологии, как атеростеноз магистральных артерий головы, асимптомные мелкоочаговые повреждения вещества мозга и гипертрофия левого желудочка.

Впервые проведена оценка влияния длительной контролируемой антигипертензивной терапии на функцию эндотелия, реологические характеристики эритроцитов, выраженность асептического воспалительного процесса. Установлено уменьшение дисбаланса цитокинов в виде снижения

уровня TNF- $\alpha$  и увеличения IL-10 во всех группах больных после 9-ти месячного курса антигипертензивной терапии. Показано, что наибольшее положительное влияние на функцию эндотелия и реологические характеристики эритроцитов оказывает терапия блокаторами рецепторов ангиотензина II (эпросартан), по сравнению кальциевыми антагонистами и ингибиторами АПФ.

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

Активное выявление пациентов с артериальной гипертонией и начальными проявлениями цереброваскулярной патологии и своевременное проведение адекватной антигипертензивной терапии способствует уменьшению дисбаланса биологически активных субстанций, обеспечивающих нормальную функцию эндотелия, что позволяет рассчитывать на положительный эффект целенаправленного профилактического и лечебного вмешательства и ведет к улучшению качества жизни пациентов. Кроме того, работа имеет высокую теоретическую значимость полученных результатов, имеющих большое значение для понимания процессов формирования эндотелиальной дисфункции и ее роли в прогрессировании артериальной гипертонии и хронической цереброваскулярной патологии, что имеет существенное значение для неврологии и биохимии.

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

Работа изложена на 99 страницах машинописного текста; построена по классическому типу и состоит из введения, обзора литературы, описания пациентов и методов исследования, главы, отражающей результаты собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 21 таблицей и 11 рисунками. Библиографический указатель включает в себя 154 источника, из них 66 отечественных и 88 зарубежных.

Литературный обзор свидетельствует о высокой эрудированности автора в изучаемой проблеме.

В главе «Материалы и методы» приводится характеристика обследованных больных. В исследование включены 126 человек: 98 пациентов с АГ и начальными проявлениями цереброваскулярной патологии и 28 практически здоровых лиц (в возрасте) с нормальными показателями артериального давления без кардиальной и церебральной патологии.

Критерии подбора пациентов (включения и исключения) для исследования сформулированы с целью формирования группы пациентов, у которых развитие хронической цереброваскулярной патологии связано преимущественно с факторами, ассоциирующимися с артериальной гипертонией и у которых менее вероятно развитие нарушений мозгового кровообращения по механизму сосудистой мозговой недостаточности, кардиогенной или артерио-артериальной эмболии.

В работе использовались следующие методы:

Анализ клинической картины заболевания проводился на основании жалоб пациентов, данных анамнеза, оценки соматического состояния и неврологического статуса. Всем пациентам проводили суточное мониторирование артериального давления, Эхо-КГ, МРТ или КТ, дуплексное сканирование магистральных артерий головы, а также комплексные биохимические и гемореологические исследования.

Для статистической обработки полученных данных использовалась современная программа анализа Statistica версия 6.0 (StatSoft, 2003).

В третьей и четвертой главах проводится анализ полученных данных и их обсуждение.

В результате исследования установлено, что основные биохимические показатели, позволяющие выявлять и оценивать такие нарушения, как дисфункция эндотелия, атерогенный сдвиг липидов, интенсивность процессов воспаления, а также изменения реологии эритроцитов, были достоверно выше у пациентов артериальной гипертонией с начальными проявлениями цереброваскулярной патологии по сравнению с группой контроля, но существенно не различались у пациентов с дисциркуляторной

энцефалопатией I и пациентами с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга. Оценка указанных показателей чрезвычайно важна, так как тестируемые с их помощью процессы имеют непосредственное отношение к патогенезу острых и хронических форм цереброваскулярной патологии (атерогенез, ауторегуляция мозгового кровотока, микроциркуляция и др.). Важным является тот факт, что выявленные изменения изучаемых показателей у многих пациентов с артериальной гипертонией и начальными проявлениями цереброваскулярной патологии имеют компенсированный характер, что позволяет рассчитывать на положительный эффект целенаправленного профилактического и лечебного вмешательства. Показано, что проведение адекватной контролируемой антигипертензивной терапии в течение 9 месяцев привело к улучшению реологических характеристик эритроцитов и снижению выраженности неспецифического воспалительного процесса, свидетельствующих об улучшении функции эндотелия - уменьшении дисбаланса биологически активных регуляторных веществ.

Работа заканчивается практическими рекомендациями и выводами, в которых отражена основная суть диссертации. По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

К работе имеется ряд замечаний, в частности, перегружен обзор литературы, а также отсутствуют клинические примеры, которые были бы весьма уместны, особенно при анализе результатов лечения. Однако, указанные замечания не носят принципиального характера и не умаляют достоинств проведенной большой и кропотливой работы.

#### **Общее заключение.**

Диссертация Костыревой М.В. «Функция эндотелия у пациентов с артериальной гипертонией и начальными проявлениями цереброваскулярной патологии» является научно-квалификационной работой, содержащей

решение актуальных задач, имеющей существенное значение для соответствующих отраслей медицины – нервных болезней и биохимии.

Работа Костыревой М.В. по своей научной новизне, практической значимости, актуальности полученных результатов полностью удовлетворяет требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства РФ № 842 от 24.09.13), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 14.01.11 – нервные болезни и 03.01.04 - биохимия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,  
профессор кафедры неврологии  
Московского государственного

медико-стоматологичес

имени А.И. Евдокимов



А.А. Савин

Подпись доктора меди



веряю:

Ученый секретарь

МГМСУ им. А.И. Евдо

д.м.н., профессор



Ю.А.Васюк

Оппонент: Савин Алексей Алексеевич,

тел: 8-916-538-35-09

e-mail: lasavin@mail.ru