

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Кулеша Алексея Александровича на диссертацию Крупенина Павла Михайловича на тему: «Болезнь мелких сосудов головного мозга и когнитивные нарушения у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне антикоагулянтной терапии», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.001.24 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология

Актуальность темы исследования. Церебральная болезнь мелких сосудов (ЦБМС) является непосредственной причиной каждого пятого инсульта, служит основной причиной сосудистых когнитивных нарушений (СКН), связана с постуральными, тазовыми расстройствами и депрессией, а также приводит к возраст-ассоциированной потере независимости. Представляя собой процесс, снижающий структурный и функциональный церебральный резерв, ЦБМС оказывает негативное влияние на течение других неврологических заболеваний. Наравне с общеизвестными, в качестве потенциальных механизмов формирования СКН рассматриваются гипоперфузия, церебральные микроинфаркты и микрокровоизлияния, обусловленные фибрилляцией предсердий (ФП) и ее лечением. При этом поражение белого вещества головного мозга, схожее с таковым при ЦБМС, может иметь существенное значение в развитии СКН у пациентов с ФП, получающих адекватную антикоагулянтную терапию. Сравнение МРТ-паттерна макро- и микроструктурного поражения головного мозга, а также перфузионного статуса при ФП с таковыми при артериальной гипертензии (АГ) представляет собой перспективную задачу неврологии, решение которой в современной неврологической литературе пока не представлено. Таким образом, диссертационное исследование Крупенина П.М., посвящённое определению вклада ФП в формирование МРТ-проявлений ЦБМС, представляет научно-практический интерес и является актуальным.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Протокол диссертационного исследования и критерии включения позволили автору выделить группу пациентов с ФП и АГ, получающих необходимую терапию и отличающихся хорошей комплаентностью, что позволяет рассматривать полученные в диссертации результаты с позиций эффективно проводимой

профилактики. Дизайн исследования не вызывает замечаний. Диагностика умеренного когнитивного расстройства (УКР) выполнена в соответствии с критериями DSM-V. Обращает на себя внимание компетентная оценка нейропсихологического статуса в разрезе потенциально заинтересованных доменов с использованием тестов MoCA, FCSRT-IR, рисования пути (части А и В), символьно-цифрового кодирования, а также задания на вычеркивание цифр. Проведен многогранный анализ данных МРТ, включающий изучение паттерна и бремени гиперинтенсивности белого вещества, оценку диффузионно-тензорных параметров белого вещества (в том числе зон водораздела артериальных бассейнов), морфометрию с оценкой толщины коры головного мозга и параметров гиппокампального комплекса, а также измерение церебральной перфузии. Проведение столь сложных измерений стало возможно благодаря использованию целого ряда специализированных компьютерных программ, интегрированных в среде MATLAB. Представление в тексте диссертации кодов командной строки для каждого этапа вычислений обеспечивает воспроизводимость результатов исследования. Для обработки полученного материала применены современные методы статистического анализа. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов, в полной мере соответствуют поставленным цели и задачам исследования. Можно констатировать что научные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы являются обоснованными.

Достоверность и научная новизна исследования и полученных результатов. В исследовании принял участие 131 пациент, также проанализированы данные 50 МРТ из базы данных OASIS 3 (группа контроля). Пациентам проводилось когнитивное тестирование и МРТ по рассмотренному выше протоколу. Автором не получено статистически значимых различий выраженности и характера когнитивных нарушений, а также МРТ-маркеров ЦБМС при постоянной и пароксизмальной формой ФП. Показано, что при постоянной ФП имеет место гипоперфузия в лобных отделах головного мозга. При анализе распространенности УКР при изолированной АГ по сравнению с сочетанием АГ и ФП, получены парадоксальные, на первый взгляд, данные о более высоком риске в первой группе. Данный факт отражает один из наиболее важных компонентов теоретической значимости работы, так как «реабilitирует» адекватно управляемую ФП в отношении ее когнитивных последствий, заостряя при этом важность коррекции АГ как основной церебропротективной стратегии.

Представленные автором данные о толщине коры в одном из кластеров префронтального комплекса и фракционной анизотропии в холинергических трактах белого вещества могут служить ранними диагностическими маркерами нейродегенеративного процесса, что представляет большой практический интерес при диагностике смешанных когнитивных нарушений.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов. При сравнении характеристик ЦБМС пациентов с хорошо контролируемой ФП и здорового популяционного контроля не выявлено достоверных различий. Аналогичные результаты получены для пациентов с различными формами ФП (постоянная и пароксизмальная). Данный факт позволяет обоснованно снизить интенсивность скрининга УКР и их МРТ-эквивалентов и приоритизировать иные аспекты ведения пациентов с ФП. Также проведённое исследование создаёт теоретические предпосылки для стратификации риска СКН у пациентов с ФП. Компьютерный математический анализ данных МРТ, успешно примененный в рамках диссертационного исследования, может найти применение при решении схожих научных задач.

Соответствие диссертации паспорту специальности. Диссертационная работа Крупенина П. М. выполнена по специальности 3.1.24. Неврология и по всем параметрам соответствует паспорту данной специальности.

Полнота освещения результатов диссертации в научной печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных. Результаты выполненного исследования полностью отражены в 6 печатных работах, в том числе 3 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России; из них статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus – 2.

Структура и оценка содержания диссертации. Диссертация написана в традиционном стиле. Содержит введение с обоснованием актуальности исследования, главу, посвящённую характеристикам клинического материала и использованных методов, главу собственных результатов исследования и обсуждение. Представлены выводы и практические рекомендации. Диссертационная работа изложена на 86 страницах машинописи,

иллюстрирована 15 таблицами и 16 рисунками. В списке литературы 136 источников.

Во введении в полной мере отражена актуальность темы диссертационной работы, описаны цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость работы и личный вклад автора.

В обзоре литературы подробно описаны последовательные этапы предыдущих научных исследований, посвящённых вопросам эпидемиологии, критериям диагностики ЦБМС, УКР и ФП. Подробно представлены работы по оценке рисков когнитивных нарушений при ФП.

В главе «Материалы и методы» представлены все критерии включения и исключения из исследования, изложен его дизайн, описаны использованные в работе лабораторные и инструментальные методы. Приведены методы статистической обработки полученных данных.

В главе «Результаты» приведена подробная характеристика всех включенных пациентов, результаты когнитивного тестирования, сопоставлены маркеры ЦБМС в каждой из групп. Представлены результаты компьютерного анализа данных МРТ, в том числе выявлены факторы, потенциально указывающие на связь ЦБМС и первично нейродегенеративного процесса медиальных отделов височных долей. Также в работе представлены результаты анализа отношения шансов регистрации УКР у пациентов с изолированной АГ в сравнении с пациентами с ФП в комбинации с АГ. Информативность восприятия текста диссертации повышает содержательный иллюстративный материал.

В главе «Обсуждение» проводится анализ и сопоставление полученных результатов с данными других отечественных и зарубежных исследователей. Выводы в полной мере отражают поставленные задачи. Положения, вынесенные на защиту, можно считать доказанными.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации. Содержание автореферата полностью отражает суть диссертационного исследования.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации. Разработанный автором дизайн исследования, предусматривающий тщательный отбор пациентов, использованные современные методы обследования и статистической обработки материала, свидетельствуют о высоком методическом уровне данной работы. Недостатки в содержании и оформлении работы отсутствуют.

Заключение

Диссертация Крупенина Павла Михайловича на тему «Болезнь мелких сосудов головного мозга и когнитивные нарушения у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне антикоагулянтной терапии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи неврологии – установление вклада фибрилляции предсердий в развитие умеренного когнитивного расстройства и церебральной болезни мелких сосудов, что соответствует требованиям п.16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Крупенин Павел Михайлович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

Официальный оппонент
доктор медицинских наук
(3.1.24. Неврология)
профессор кафедры неврологии
и медицинской генетики
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
медицинский университет
имени академика Е.А. Вагнера»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

30.11.2022 г.

Кулеш А.А.

Согласен на обработку моих персональных данных
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Почтовый адрес: 614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская
Телефон: +7 (342) 217-20-20
Факс: +7 (342) 217-20-21
E-mail: rector@psma.ru
Сайт: <http://psma.ru>

