

## УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-  
исследовательской работе ФГАОУ ВО  
Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)  
кандидат медицинских наук, доцент



Бутнару Д.В.

20 dd г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### **ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)**

на основании решения совместного заседания кафедры нервных болезней и нейрохирургии и кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация на тему «Болезнь мелких сосудов головного мозга и когнитивные нарушения у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне антикоагулянтной терапии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Крупенин Павел Михайлович, 03.03.1995 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончил ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2018 году по специальности «Лечебное дело».

В 2020 году зачислен в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности «Неврология».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1416/Ас от 18 марта 2022 года выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

**Научный руководитель:** Воскресенская Ольга Николаевна - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Болезнь мелких сосудов головного мозга и когнитивные нарушения у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне антикоагулянтной терапии», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.24. Неврология (14.01.11 Нервные болезни) принято следующее заключение:

#### **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Крупенина Павла Михайловича на тему «Болезнь мелких сосудов головного мозга и когнитивные нарушения у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне антикоагулянтной терапии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.24. Неврология (14.01.11 Нервные болезни) является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

#### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Актуальность обусловлена высокой распространенностью фибрилляции предсердий (ФП) в популяции. На сегодняшний день выполнено значительное количество исследований, посвященных проблемам лечения и профилактики последствий ФП. Однако, даже при таком уровне изученности вопроса, остается масса спорных моментов, прежде всего в вопросах профилактики осложнений аритмии с точки зрения состояния вещества головного мозга. Существует значительная гетерогенность среди пациентов с ФП в связи с различными ее типами, а пациенты с постоянным формой аритмии имеют дополнительный фактор риска болезни мелких сосудов головного мозга (БМС) в виде снижения перфузии головного мозга. Если связь ФП с тромбоэмболическими событиями установлена точно, то её влияние на развитие БМС головного мозга не однозначно. На сегодняшний



день вклад микроэмболизации, немых инфарктов и снижение перфузии головного мозга в развитие БМС на фоне ФП остаётся неясным, как в отношении их патогенетической составляющей, так и возможной клинической значимости. Важным является аспект взаимного влияния сосудистых и нейродегенеративных механизмов когнитивных нарушений. Таким образом, изучение характеристик БМС головного мозга у пациентов с ФП и компенсированной сопутствующей патологией, понимание механизмов их взаимного влияния позволит разработать персонализированный подход к лечению и уменьшить риски развития сосудистого когнитивного расстройства.

### **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Крупенина П. М. получены им самостоятельно на базе клиники нервных болезней им. А. Я. Кожевникова и Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова Сеченовского Университета. В исследование был включен 181 участник, в том числе 81 человек с ФП и артериальной гипертензией (АГ), 50 человек с АГ и данные 50 здоровых участников открытой базы данных исследования OASIS3. Автор принимал непосредственное участие во всех этапах подготовки и планирования исследования, написания грантовой заявки, анализе литературы и оценки степени разработанности проблемы, построения базы данных, анализе результатов МРТ, клинической интерпретации полученных данных, а также статической обработки материала, подготовки научных публикаций и докладов.

### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Автором проведена большая работа по нейропсихологическому тестированию 131 пациента, находящихся на лечении в клиническом госпитале Университета, получающих лечение прямым оральными антикоагулянтами. Проанализированы данные 50 здоровых участников открытой базы исследования OASIS3. Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результатах анализа достаточного количества наблюдений. Протокол обследования и анализа данных соответствует цели и задачам исследования. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

### **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Оценена вероятность диагноза умеренного когнитивного расстройства среди госпитализированных пациентов с ФП и АГ в сравнении с изолированной АГ. Показана сопоставимость МР-маркеров БМС среди участников с разными типами аритмии. Зарегистрированы МР - маркеры, служащие ранним индикатором нейродегенеративного процесса на фоне БМС: толщина коры префронтального комплекса и уровень фракционной анизотропии в холинергических трактах белого вещества. Установлена сопоставимость МР - маркеров БМС в белом и сером веществе головного мозга среди пациентов с ФП и АГ и здоровым популяционным контролем с нормальными когнитивными функциями.

### **Практическая значимость проведенных исследований**

Вычислено отношение шансов вероятности умеренного когнитивного расстройства среди пациентов с ФП и АГ с последующей оценкой МР-маркеров БМС среди пациентов с аритмией. Продемонстрирована взаимосвязь между МР - маркерами БМС и когнитивными функциями, состоянием белого вещества и ключевых холинергических систем головного мозга. Полученные данные позволяют оценить вклад ФП в формирование церебральной БМС и когнитивного статуса пациентов без инсульта. Разработанные в ходе работы скрипты – набор команд на языке bash для систем, работающих под управлением операционных систем UNIX, могут быть использованы для следующих исследований с использованием МР данных.

### **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

В опубликованных автором работах с применением широкого валидного инструментария проведён систематический анализ влияния ФП на когнитивные функции головного мозга. На основе полученных сведений подробно изучены характеристик БМС внутри гомогенной группы пациентов с ФП и АГ. Продемонстрирована связь между БМС и нейродегенерацией с применением объективных метрик гиппокампального комплекса.

### **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в работу Клиники нервных болезней им. А. Я. Кожевникова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), акт внедрения № 40 от 05.04.2022 г., в



учебный процесс на кафедре нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), акт внедрения № 39 от 05.04.2022.

### **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Диссертационное исследование «Болезнь мелких сосудов головного мозга и когнитивные нарушения у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне антикоагулянтной терапии» одобрено на заседании Локального этического комитета Сеченовского Университета (Протокол № 34-20 от 09.12.2020г.).

### **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Крупенина П. М. соответствует специальности: 3.1.24. Неврология (14.01.11 Нервные болезни).

### **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе: 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Университета, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук;

2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus);

3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета:

1. Крупенин П.М., Перепелов В.А., Перепелова Е.М., Бордовский С.П., Преображенская И.С., Соколова А.А., Напалков Д.А., Воскресенская О.Н. Компьютерный анализ данных магнитно-резонансной томографии головного мозга в верификации болезни мелких сосудов и умеренного когнитивного расстройства. **Consilium Medicum** [Internet]. 2022\$24(2)\$90-95. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201353.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer:

1. Krupenin P, Gabitova M, Bordovsky S, Kirichuk Y, Napalkov D, Preobrazhenskaya I, et al. Impact of atrial fibrillation on the rate of mild cognitive impairment in the elderly. **Journal of the Neurological Sciences** [Internet]. 2018 Nov; 394(June):75–7. Available from: 10.1016/j.jns.2018.08.023 [Scopus]
2. Krupenin PM, Perepelov VA, Perepelova EM, Bordovsky SP, Sidorov E V., Preobrazhenskaya IS, et al. White matter integrity of watershed areas is potentially influenced by hypoperfusion in the presence of permanent atrial fibrillation. **Cardiovascular Therapy and Prevention** [Internet]. 2021 Jul 17; 20(4):2915. Available from: 10.15829/1728-8800-2021-2915 [Scopus]

#### Материалы конференций по теме диссертационного исследования

1. Krupenin P, Gabitova M, Bordovsky S, Tsarev I, Napalkov D, Preobrazhenskaya I, et al. AS21-011 ATRIAL FIBRILLATION IMPACT ON MILD COGNITIVE IMPAIRMENT PREVALENCE IN ELDERLY: CASE-CONTROL STUDY. Vol. 3, European Stroke Journal. 2018. 3–204 p. 10.1177/2396987318770127
2. Krupenin P, Perepelov V, Skripka A, Bordovsky S, Sokolova A, Napalkov D, et al. Diffusion tensor Magnetic resonance imaging (MRI) pattern of small vessel disease (SVD) and cognitive functions in elderly patients with atrial fibrillation (AFib). European Journal of Neurology Issue Supplement S1. 2020;27:794. 10.1111/ene.14308
3. Крупенин П.М. Фибриляция предсердий и распространенность умеренных когнитивных нарушений в пожилом возрасте // Материалы III Национального конгресса “Кардионеврология”; Москва, 06-07 декабря 2018 года, - Москва: Без издательства, 2018. С.93. END HJBCOY/

**Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

1. IV Конференция Европейской Организации Инсульта (Гётеборг, Швеция, 16 Мая 2018 г.)
2. III Национальном Конгрессе «Кардионеврология» (г. Москва, 6 декабря 2018 г.)
3. VI Конгрессе Европейской Академии Неврологии (Он-лайн, Май 2020 г.)
4. Научно-образовательной онлайн-конференции с международным участием «Доказательная неврология» (Онлайн, 26 Февраля 2021 г.)
5. X конференции молодых ученых-неврологов «Третьяковские чтения» (Онлайн, 22 мая 2021 г.).

**Заключение**

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Крупенина Павла Михайловича «Болезнь мелких сосудов головного мозга и когнитивные нарушения у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне антикоагулянтной терапии» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.24. Неврология (14.01.11 Нервные болезни).



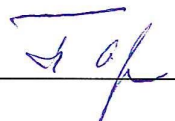
Заключение принято на совместном заседании кафедры нервных болезней и нейрохирургии и кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Присутствовало на заседании 35 чел.

Результаты голосования: «за» - 35 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 11 от 08 июня 2022 г.

**Председательствующий на заседании**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой нервных болезней  
и нейрохирургии Института клинической  
медицины им. Н.В. Склифосовского  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет)



В.А. Парфёнов