

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Проректор по научной работе  
Федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего образования  
"Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н.И. Пирогова"  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
д.б.н., профессор, Д.В. Ребриков



« 30 » ноября 2022 г.

### **ОТЗЫВ**

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 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 на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

#### **Актуальность темы исследования**

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым частым нарушением ритма сердца и может потенцировать или обуславливать дополнительные механизмы патогенеза сосудистого когнитивного расстройства (СКР). В связи с тем, что длительное сохранение аритмии зачастую связано с повышенными рисками развития деменции, продолжается активный поиск факторов, ассоциированных с риском когнитивного снижения. Пациенты с ФП постоянной формы представляют собой особую группу в связи с изменениями церебрального кровотока. Постоянная форма ФП связана как с повышенным риском деменции, так и с атрофией головного мозга. Одним из субстратов СКР выступает болезнь мелких сосудов (БМС). Изучение взаимоотношения БМС и ФП, вклада ФП в формирование БМС и оценка их взаимного отягчающего влияния на возникновение СКР, представляют несомненный науч-

ный интерес. В этом плане актуальность диссертационного исследования Крупенина Павла Михайловича, целью которого является оценка вклада ФП в развитие умеренного когнитивного расстройства и церебральной БМС, не вызывает сомнений.

### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки**

Диссертация выполнена в соответствии с тематикой и планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов**

В ходе исследования вычислено отношение шансов УКР среди пациентов с ФП с сопутствующей АГ в сравнении с изолированной АГ, ОШ = 0.32 (0.12 – 0.85). Выявлено снижение перфузии лобных отделов головного мозга у пациентов с постоянной формой ФП. При анализе когнитивных функций пациентов с пароксизмальной и постоянной формой ФП не было установлено статистически значимых различий. Аналогичные результаты были получены и в отношении основных МР маркеров БМС. Выявлены МР изменения, которые могут служить ранними маркерами, указывающими на нейродегенеративный процесс на фоне БМС: толщина коры в одном из кластеров 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 здоровым популяционным контролем с нормальными когнитивными функциями. Достоинством работы является то, что впервые в российской популяции исследованы маркеры БМС с применением объективных методов анализа диффузионно-тензорного режима МРТ, вычислением объема очагов гиперинтенсивного белого вещества, а также толщины коры больших полушарий.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Значимость диссертационной работы Крупенина П.М. заключается в том, что были определены возможности использования компьютерного анализа данных магнитно-резонансной томографии в исследовании БМС. Несмотря на то, что вышеуказанные маркеры не различались между пациентами с ФП постоянного и пароксизмального типа, были выявлены существенные закономерности, потенциально обуславливающие связь ранней БМС и гиппокампальной дисфункции. К ним можно отнести взаимосвязь атрофии префронтальной коры и кодирования следов памяти в медиальных отделах височных долей. Помимо того, выявлена ассоциация между объемом гиппокампального комплекса и фракционной анизотропией в холинергических трактах белого вещества. Проанализированные маркеры БМК и их связь с когнитивными функциями вносят важный вклад в изучение смешанного когнитивного расстройства и требуют дополнительной оценки клинической значимости в более крупных исследованиях. По результатам проведенной работы сформулированы практические рекомендации, закладывающие основы для стратификации риска когнитивного снижения у пациентов с ФП. Автором выделены основные маркеры БМС указывающие на ранние процессы нейродегенерации. Практические рекомендации нацелены на вторичную профилактику УКР у пациентов с ФП путем проведения адекватной терапии ПОАК и антигипертензивной терапии. Дополнительно, автором предлагается использование системного кода для последующих работ с применением МРТ.

#### **Личный вклад автора**

Автор самостоятельно разработал дизайн исследования, осуществлял набор пациентов, нейропсихологическое и неврологическое обследование. Автором осуществлён анализ эффективности применения соответствующего программного обеспечения, интерпретация полученного набора данных. Статистическая обработка проводилась лично автором. Автору принадлежит

определяющая роль в обсуждении результатов в научных публикациях и выступлениях на конференциях по теме диссертации.

### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Исследование выполнено в несколько этапов с применением дизайна «случай–контроль» и поперечного анализа. Количество клинических наблюдений достаточно (131 клиническое наблюдение, 50 наблюдений популяционного контроля). Используются современные методы обследования, адекватные поставленным задачам. Статистическая обработка проведена с применением пакета статистических методик и программ, соответствующих заявленной цели.

### **Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации**

Результаты диссертационного исследования могут использоваться в специализированных медицинских учреждениях неврологического профиля. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе клинических кафедр неврологии. Перспективным направлением является продолжение работы по использованию указанных нейровизуализационных маркеров в дифференциальной диагностике нейродегенеративных заболеваний.

### **Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати**

Результаты выполненного исследования полностью отражены в 6 печатных работах, в том числе научных статьях в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук - 3, из них статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus – 2, публикаций в сборниках материалов международных и всерос-

сийских конференций – 3. Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертация построена по стандартному плану, изложена на 86 страницах машинописного текста и состоит из 4 глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение). Кроме того, дополнительно в главе «Методы» представлен набор системных команд для воспроизведения результатов работы. Список литературы включает 9 отечественных и 127 зарубежных источников. Результаты диссертационной работы документированы 15 таблицами и 16 рисунками, что облегчает восприятие материала. Выводы и практические рекомендации аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам. Основные положения исследования были доложены на конгрессах и конференциях международного и российского уровня.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Крупенина Павла Михайловича «Болезнь мелких сосудов головного мозга и когнитивные нарушения у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне антикоагулянтной терапии» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по определению вклада ФП в развитие БМС и оценки риска когнитивного расстройства у данной категории пациентов, имеющей существенное значение для неврологии, 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 Универси-

тет), 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.

Отзыв рассмотрен и утвержден на заседании кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 8 от «29» ноября 2022 года.

Заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ Н.И. Пирогова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Гусев Евгений Иванович  
«29» ноября 2022 г.

Даю согласие на сбор и обработку персональных данных

Гусев Евгений Иванович

Подпись заведующего кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ Н.И. Пирогова» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Е.И. Гусева заверяю:

Ученый секретарь  
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,  
к.м.н., доцент



Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1  
Тел.: (495) 434-14-22, e-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru)