



ФГБНУ НЦН

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»

Волоколамское шоссе, д. 80, Москва, 125367, тел.: (495) 374-77-76, факс: (495) 490-22-10
Электронная почта: center@neurology.ru, интернет-сайт: http://www.neurology.ru
ОКПО 01897653, ОГРН 1027739766812, ИНН/КПП 7733012151/773301001

«УТВЕРЖДАЮ»

директор ФГБНУ НЦН,

академик РАН


М.А. ПИРАДОВ

« 27 » марта 2023 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научный центр неврологии»

Диссертация «Возраст-зависимая церебральная микроангиопатия: МРТ-эквиваленты когнитивных расстройств, тяжести течения и механизмов прогрессирования» выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии» на базе 3-го неврологического отделения и отдела лучевой диагностики.

В период подготовки диссертации соискатель Кремнева Елена Игоревна работала в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии» в должности старшего научного сотрудника отдела лучевой диагностики.

В 2007 г. Кремнева Е.И. окончила лечебный факультет ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет» им. А.И. Евдокимова Минздрава России. С 2007 по 2009 гг. обучалась в ординатуре ФГБНУ «Научный центр неврологии» по специальности «рентгенология», затем поступила в аспирантуру ФГБНУ «Научный центр неврологии» в 2009

г., и в 2012 г. защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Ишемический инсульт: функциональная реорганизация сенсомоторных систем при имитации локомоции» по специальностям «Нервные болезни» и «Лучевая диагностика, лучевая терапия».

Научные консультанты:

заведующая 3-м неврологическим отделением ФГБНУ НЦН, доктор медицинских наук Добрынина Л.А.;

заведующая отделом лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, доктор медицинских наук Кротенкова М.В.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы

Церебральная микроангиопатия (ЦМА) вносит наибольший вклад в развитие деменции (до 45% новых регистрируемых случаев деменции ежегодно), инвалидизацию и смертность пациентов (до 20-25% всех инсультов).

В последние годы отмечается беспрецедентный рост интереса к проблеме, что обусловлено признанием недостаточной эффективности борьбы с патологией и ее основным проявлением – когнитивными расстройствами (КР) - только через профилактику и лечение артериальной гипертензии (АГ), представляющей собой основной фактор риска ее развития. Исследования последних лет показывают наличие нескольких механизмов развития заболевания - как традиционно рассматривающиеся гипоксия и ишемия вследствие нарастающего артериолосклероза, так и повреждение эндотелия, хроническое стерильное воспаление сосудов и увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), запускающие иммунные реакции.

Сложности изучения ЦМА обусловлены, в первую очередь, ограничениями возможностей оборудования для оценки мелких сосудов, очевидной гетерогенностью форм и связанных с ними механизмов, что ограничивает прогноз течения заболевания и проведение его патогенетического лечения. Общим трендом в изучении ЦМА в мире становится поиск биомаркеров

тяжести поражения мозга, основанного на интегративных показателях структурного и функционального коннектома, общей нагрузки МРТ-признаками.

Отличным от этого подходом может стать выделение клинических вариантов ЦМА на основании диагностических МРТ-признаков – особенностей локализации, степени выраженности и сочетания. Группирование МРТ-признаков наиболее тесно может отражать гетерогенность форм ЦМА, связанных с различиями в механизмах патологического процесса. Использованный ранее автором и группой исследователей ФГБНУ НЦН подход количественной оценки МРТ-признаков ЦМА в разных долях и отделах белого вещества и особенностей их группирования на основе иерархического кластерного анализа, позволил выделить два МРТ-типа ЦМА, имеющих клинические особенности и связь с циркулирующими биомаркерами, характеризующими разные механизмы поражения сосудов и мозга – воспаления и истощения ангиогенеза.

Продолжение исследований по уточнению разных клинических вариантов ЦМА на основе группирования МРТ-признаков и оценки соответствующих им фенотипам микроструктурных изменений и патофизиологических механизмов поражения мозга способно улучшить диагностику, прогнозирование течения различных вариантов ЦМА и стать основанием для разработки подходов к проведению дифференцированного патогенетического лечения.

Связь темы с планом научных исследований центра: диссертационная работа Кремневой Е.И. выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБНУ НЦН в рамках тем научно-исследовательских работ № АААА-А20-120110390023-8.

Личное участие автора в получении результатов.

Автором проведена оценка изучаемой научной проблемы на основании имеющихся литературных данных; сформулированы цель, задачи работы; разработан протокол исследования – в частности, лично разработан и апробирован протокол МРТ-исследования с последующим сканированием

испытуемых лично или под контролем автора. Автор лично разрабатывал методологию анализа всех МРТ-методик с последующим ее применением к полученным исходным данным. Автором выполнена обработка необходимых сведений из всех историй болезни, проводился сбор и ведение базы данных пациентов и здоровых добровольцев, анализ данных, их статистическая обработка, систематизация полученных результатов. Автором интерпретированы полученные результаты исследования с учетом данных литературы и собственного опыта и знаний, сформулированы основные положения и выводы, теоретические и практические рекомендации касательно методологии МРТ-исследования и применения ее у пациентов с церебральной микроангиопатией. Результаты исследования были представлены в устных и постерных докладах, статьях и главах в книгах, патентах.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Достоверность полученных в ходе исследования результатов, выносимых на защиту положений, выводов и рекомендаций определяются многолетним всесторонним изучением ЦМА с применением новейшего МРТ-оборудования и современных методов сканирования и анализа данных, достаточным количеством наблюдений, четкими задачами и целью исследования, в соответствии с которыми были выбраны наиболее оптимальные методы статистической обработки данных. Результаты работы согласуются с опубликованными ранее данными по теме исследования, а также данными экспериментальных и патологических работ.

Научная новизна полученных результатов.

Научная новизна исследования состоит в комплексной мультимодальной МРТ-оценке структурных повреждений и патофизиологических механизмов при ЦМА. Данный инновационный подход в прижизненной МРТ-оценке поражения мозга, его атрофии и роли в их развитии ведущих патофизиологических механизмов повреждения мозга – ишемии и проницаемости гематоэнцефалического барьера - позволил выделить МРТ-эквиваленты

когнитивных расстройств, тяжести течения и механизмы прогрессирования ранних и поздних стадий заболевания.

Установлены различия в механизмах повреждения мозга на разных стадиях ЦМА. Повышенная проницаемость ГЭБ является доминирующим механизмом для формирования ранней гиперинтенсивности белого вещества и повреждения микроструктурной целостности неизмененного белого вещества. Развернутая стадия характеризуется нарастающим снижением артериального и венозного кровотока в условиях повышения индекса пульсации крупных артерий, что обуславливает ишемию/ гипоксию и венозную застой в мозге, и, следующее за ним увеличение ликворотока с развитием внутренней гидроцефалии (может рассматриваться в качестве МРТ-эквивалентов прогрессирующего поражения мозга и когнитивных расстройств при ЦМА).

Получены свидетельства приоритетной роли разных механизмов в формировании ранее установленных форм ЦМА, имеющих различия в группировании МРТ-признаков и тяжести когнитивных расстройств. Ведущим механизмом при МРТ типе-1 является ишемия, при МРТ-типе 2 – высокая проницаемость ГЭБ с вазогенным отеком и нейровоспалением.

Установлено, что изменения микроструктурной целостности поясных извилин, задних отделов мозолистого тела и больших щипцов/задней лучистости являются наиболее чувствительным МРТ-эквивалентом нарастающих когнитивных расстройств. Выделение количественных МР-эквивалентов когнитивных расстройств является крайне важным для клинических исследований по оценке эффективности лечения и поиска новых препаратов патогенетической направленности.

Практическая значимость.

Получены предикторы развития и прогрессирования когнитивных расстройств при возраст-зависимой ЦМА на основе интегративных показателей макро- и микроструктурной целостности мозга и ведущих механизмов поражения – нарушений церебрального кровотока и ликвородинамики, проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Установленные по данным модели ДТ-МРТ предикторы (эквиваленты) когнитивных расстройств с последующим расчетом их интегративного показателя могут использоваться в качестве инструмента оценки когнитивных расстройств и эффективности проводимого лечения.

Выделенные по группированию диагностических МРТ-признаков формы ЦМА, имеющие различия в механизмах повреждения мозга и тяжести течения заболевания, позволят персонифицированно подходить к прогнозу и тактике ведения пациентов.

Использование мультимодального МРТ-протокола с различными подходами к анализу данных позволило оценить применимость сложных МР-методик в клинической практике и составить рекомендации для дальнейшего практического их использования.

Ценность научных работ соискателя.

Впервые получены свидетельства приоритетной роли разных механизмов в формировании ранее установленных форм ЦМА, имеющих различия в группировании МРТ-признаков и тяжести когнитивных расстройств, на основании мультимодального МРТ-исследования. Впервые установлены различия в механизмах повреждения мозга на разных стадиях ЦМА по данным сопоставления нескольких МРТ-методик и клинических данных. Впервые рассчитаны количественные МР-эквиваленты когнитивных расстройств на основании данных диффузионной МРТ, МР-морфометрии.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов: по теме диссертации опубликовано 43 печатные работы, включая 16 статей в журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, и 4 статьи в зарубежных журналах 1 и 2-ого квартиля базы Web of Science. Получены 2 патента на изобретение.

Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:

1. Добрынина, Л.А. Нейропсихологический профиль и факторы сосудистого риска у больных с церебральной микроангиопатией / Л.А. Добрынина, З.Ш. Гаджиева, Л.А. Калашникова, Б.М. Ахметзянов, Е.И. Кремнева, М.В. Кротенкова, Д.Ю. Лагода, М.Р. Забитова, А.А. Поддубская, А.Б. Бердалин // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2018. – Т. 12. – № 4. – С. 5–15.
2. Забитова, М.Р. Тканевой активатор плазминогена и МРТ признаки церебральной микроангиопатии / М.Р. Забитова, А.А. Шабалина, Л.А. Добрынина, М.В. Костырева, Б.М. Ахметзянов, З.Ш. Гаджиева, Е.И. Кремнева, Гнедовская Е.В., М.В. Кротенкова // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2018. – Т.12. – №4. – С. 30-36.
3. Ахметзянов, Б.М. Возможности магнитно-резонансной томографии в оценке ликворной системы в норме и при различных заболеваниях нервной системы / Б.М. Ахметзянов, Е.И. Кремнева, С.Н. Морозова, Л.А. Добрынина, М.В. Кротенкова // **Russian electronic journal of radiology.** – 2018. – Т.8, №1. – С. 145–166.
4. Кремнева, Е.И. Влияние нарушений кровотока и ликворотока по данным фазово-контрастной МРТ на состояние головного мозга при возраст-зависимой церебральной микроангиопатии / Е.И. Кремнева, Б.М. Ахметзянов, Л.А. Добрынина, М.В. Кротенкова // **Вестник Российского государственного медицинского университета.** – 2019. – №. 4. – С. 16-24.
5. Добрынина, Л.А. Суточный профиль артериального давления и микроструктурные изменения вещества головного мозга у больных с церебральной микроангиопатией и артериальной гипертензией / Л.А. Добрынина, К.В. Шамтиева, Е.И. Кремнева, Л.А. Калашникова, М.В. Кротенкова, Е.В. Гнедовская, А.Б. Бердалин // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2019. – Т. 13. – №. 1. – С. 36-46.
6. Добрынина, Л.А. Роль нарушений артериального, венозного кровотока и ликворотока в развитии когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии / Л.А. Добрынина, Б.М. Ахметзянов, З.Ш. Гаджиева,

- Е.И. Кремнева и др. // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2019. – Т. 13. – №. 2. – С. 19-31.
7. Кремнева, Е.И. Как распознать возраст-зависимую церебральную микроангиопатию (болезнь мелких сосудов) на МРТ: алгоритм исследования / Е.И. Кремнева, А.С. Суслин, Л.А. Добрынина, М.В. Кротенкова // **Российский электронный журнал лучевой диагностики.** – 2020. – Т. 10. – №. 4. – С. 186-206.
 8. Кремнева, Е.И. Оценка микроструктуры белого вещества головного мозга по данным диффузионной магнитно-резонансной томографии при церебральной микроангиопатии / Е.И. Кремнева, И.И. Максимов, Л.А. Добрынина, М.В. Кротенкова // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2020. – Т. 14. – №. 1. – С. 33-43.
 9. Добрынина, Л.А. Кластеризация диагностических МРТ-признаков церебральной микроангиопатии и ее связь с маркерами воспаления и ангиогенеза / Л.А. Добрынина, Е.В. Гнедовская, М.Р. Забитова, Е.И. Кремнева и др. // **Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова.** – 2020. – Т. 120. – №. 12-2. – С. 22-31.
 10. Кротенкова, М.В. Изменение венозного кровотока при возраст-зависимой церебральной микроангиопатии по данным магнитно-резонансной томографии / М.В. Кротенкова, Е.И. Кремнева, Б.М. Ахметзянов, Л.А. Добрынина // **Российский электронный журнал лучевой диагностики.** – 2020. – Т. 10. – №. 2. – С. 61-70.
 11. Филатов, А.С. Нормальная анатомия проводящих путей головного мозга: что нужно знать нейрорентгенологу (обзор литературы) / А.С. Филатов, Е.И. Кремнева, М.С. Матросова и др. // **Радиология–практика.** – 2021. – №. 4. – С. 95-115.
 12. Добрынина, Л.А. Предикторы и интегративный показатель тяжести когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии (болезни мелких сосудов) / Л.А. Добрынина, З.Ш. Гаджиева, К.В. Шамтиева, Е.И. Кремнева и др. // **Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова.** – 2022. – Т. 122. – №. 4. – С. 52-60.

13. Добрынина, Л.А. Связь нарушений кровотока и ликворотока с повреждением стратегических для когнитивных расстройств зон мозга при церебральной микроангиопатии / Л.А. Добрынина, З.Ш. Гаджиева, К.В. Шамтиева, Е.И. Кремнева и др. // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии**. – 2022. – Т. 16. – №. 2. – С. 25-35.
14. Добрынина, Л.А. Контролируемая артериальная гипертензия и повреждение гематоэнцефалического барьера у больных с возраст-зависимой церебральной микроангиопатией и когнитивными расстройствами / Л.А. Добрынина, К.В. Шамтиева, Е.И. Кремнева и др. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. – 2022. – Т. 122. - №. 11. – С. 74-79.
15. Добрынина, Л.А. Выживаемость, изменения когнитивных функций и состояния головного мозга у пациентов с церебральной микроангиопатией (болезнью мелких сосудов): 5-летнее наблюдение / Л.А. Добрынина, З.Ш. Гаджиева, Е.И. Кремнева, К.В. Шамтиева, М.М. Цыпуштанова, А.Г. Макарова, В.В. Трубицына, Э.Т. Бициева, А.С. Филатов, А.А. Бырочкина, М.В. Кротенкова // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии**. – 2022. – Т. 16. - №. 4. – С. 18–28.
16. Dobrynina, L.A. MRI types of cerebral small vessel disease and circulating markers of vascular wall damage / L.A. Dobrynina, M.R. Zabitova, A.A. Shabalina, E.I. Kremneva et al. // **Diagnostics**. – 2020. – V. 10. – №. 6. – P. 354.
17. Dobrynina, L.A. Microstructural predictors of cognitive impairment in cerebral small vessel disease and the conditions of their formation / L.A. Dobrynina, Z.Sh. Gadzhieva, K.V. Shamtieva, E.I. Kremneva et al. // **Diagnostics**. – 2020. – V. 10. – №. 9. – P. 720.
18. Dobrynina, L.A. Daily blood pressure profile and blood–brain barrier permeability in patients with cerebral small vessel disease / L.A. Dobrynina, K.V. Shamtieva, E.I. Kremneva // **Scientific Reports**. – 2022. – V. 12. – №. 1. – P. 7723.

19. Dobrynina, L.A. Tissue plasminogen activator and MRI signs of cerebral small vessel disease / L.A. Dobrynina, A.A. Shabalina, M.R. Zabitova, E.I. Kremneva et al. // **Brain Sciences**. – 2019. – V. 9. – №. 10. – P. 266.
20. Kremneva, E.I. Analysis of Distribution and Grouping of MRI Characteristics of Age-Related Cerebral Microangiopathy / E.I. Kremneva, M.R. Zabitova, K.V. Shamtieva et al. // **Human Physiology**. – 2021. – V. 47. – №. 8. – P. 901-910.

Соответствие содержания диссертации специальностям, по которым она рекомендована к защите.

Диссертация соответствует паспортам научных специальностей: 3.1.24 – Неврология и 3.1.25 – Лучевая диагностика. Отрасль наук: медицинские науки.

Заключение.

Диссертационная работа Кремневой Елены Игоревны «Возраст-зависимая церебральная микроангиопатия: МРТ-эквиваленты когнитивных расстройств, тяжести течения и механизмов прогрессирования» является законченным и самостоятельным квалификационным исследованием, в котором содержится решение научной проблемы: инновационная комплексная прижизненная мультимодальная МРТ-оценка структурных повреждений головного мозга и патофизиологических механизмов при ЦМА, с выделением количественных предикторов когнитивных расстройств при данной нозологии, что имеет большое медико-социальное значение. Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024, от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук, и может быть представлена к защите по специальностям: 3.1.24 – Неврология и 3.1.25 – Лучевая диагностика без дополнительного обсуждения.

Заключение принято на расширенном заседании сотрудников 1-го, 2-го, 3-го, 5-го, неврологических отделений, отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, научно-консультативного отделения, института нейрореабилитации и восстановительных технологий, отдела лучевой диагностики, отдела лабораторной диагностики, лаборатории ультразвуковых исследований, лаборатории клинической нейрофизиологии, многопрофильного клиничко-диагностического центра Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» от 03 февраля 2023 года.

Присутствовало на заседании: 39 человек. Результаты голосования: «за» – 39 человек, «против» – нет, «воздержались» – нет, протокол № 1 от 03 февраля 2023 года.

Председатель заседания:

ведущий научный сотрудник 2-го неврологического отделения
ФГБНУ «Научный центр неврологии»,

доктор медицинских наук

 Л.А. Гераскина

Подпись ведущего научного сотрудника 2-го неврологического отделения
ФГБНУ «Научный центр неврологии», доктора медицинских наук Л.А.
Гераскиной ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь ФГБНУ НЦН,
кандидат медицинских наук



Д.В. Сергеев