

Отзыв официального оппонента

Пронина Игоря Николаевича, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН заместителя директора по научной работе, заведующего отделением рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу «Возраст-зависимая церебральная микроангиопатия: МРТ-эквиваленты когнитивных расстройств, тяжести течения и механизмов прогрессирования» Кремневой Елены Игоревны, представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24 – Неврология, 3.1.25 – Лучевая диагностика

Актуальность темы

Диссертация Кремневой Елены Игоревны посвящена актуальной проблеме современной ангионеврологии – когнитивным нарушениям, обусловленным церебральной микроангиопатией (болезни мелких сосудов мозга), на долю которых приходится до половины всех новых ежегодных случаев когнитивных расстройств, которые являются распространенной причиной инвалидизации и смертности в популяции пожилых пациентов. К сожалению, фармакологическая коррекция основных факторов риска заболевания – артериальная гипертония, сахарный диабет, гиперхолестеринемия – не привели к снижению доли когнитивных нарушений среди пациентов с церебральной микроангиопатией (ЦМА), что обуславливает важность дальнейшего поиска потенциальных мишеней терапии, которые могут быть обнаружены в ходе исследования патогенеза заболевания. Прижизненная оценка церебральной микроангиопатии затруднительна, тогда как посмертный анализ не позволяет исследовать гемо- и ликвородинамику при данной патологии. Нейровизуализация, в силу технического совершенствования метода магнитно-резонансной томографии (МРТ), является важным орудием исследования механизмов развития и прогрессирования многих заболеваний центральной нервной системы, в том числе и церебральной микроангиопатии. Стандартная МРТ головного мозга при данном заболевании позволяет поставить диагноз, для чего в 2013 году были выработаны критерии STRIVE. Однако всесторонняя оценка признаков поражения головного мозга при церебральной микроангиопатии и сопоставление их с данными других методов, позволяющими оценить микроструктуру вещества мозга (диффузионная МРТ), количественные

характеристики ткани (МР-морфометрия), гемодинамику и состояние ликворотока (фазово-контрастная МРТ), проницаемость микроциркуляторного русла (Т1-динамического контрастирование) – могут стать важным инструментом для клиницистов в характеристике заболевания с дальнейшим поиском персонализированной терапии с учетом особенностей его течения. Поэтому поиск МРТ-маркеров, которые помогли бы неврологам в стратификации рисков развития когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии с дальнейшей динамической оценкой в ходе терапии обуславливает высокую актуальность темы данной диссертационной работы.

Достоверность и новизна выводов и результатов диссертации

Обоснованность научных положений, выдвигаемых на защиту, достоверность результатов, выводов, практических рекомендаций диссертации Кремневой Елены Игоревны подтверждается четкой постановкой цели и задач. Клинические и нейровизуализационные методы, примененные в работе, адекватны поставленным в исследовании задачам, что отражает качественный обзор существующей на данный момент времени литературы по данной проблематике. Достоверность полученных результатов подкреплена достаточной выборкой обследуемых, тщательно спланированным дизайном исследования, включением группы контроля, адекватным статистическим анализом данных. Выводы, практические и теоретические рекомендации сформулированы четко, являются обоснованными и вытекают из полученных результатов.

Научная новизна работы Кремневой Елены Игоревны состоит в комплексной мультимодальной МРТ-оценке повреждений головного мозга, сосудов и нарушений работы ликворной системы, на основании которых доказано наличие двух ведущих патофизиологических механизмов повреждения мозга – ишемии и проницаемости гематоэнцефалического барьера - с выделением МРТ-эквивалентов когнитивных расстройств, тяжести течения и механизмов прогрессирования ранних и поздних стадий заболевания.

При этом оценка данных различных МРТ-методик по отдельности и в сравнении друг с другом позволили диссертанту установить различия в механизмах повреждения мозга на разных стадиях ЦМА. Так, установлено, что повышенная проницаемость ГЭБ является доминирующим механизмом для формирования ранней гиперинтенсивности белого вещества и повреждения микроструктурной целостности неизмененного белого вещества. Развернутая стадия характеризуется изменениями гемо- и ликвородинамики с

развитием внутренней гидроцефалии, которые могут рассматриваться в качестве МРТ-эквивалентов прогрессирующего поражения мозга и когнитивных расстройств при ЦМА.

Получены свидетельства приоритетной роли разных механизмов в формировании ранее установленных диссертантом и коллегами 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.

Таким образом, основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации базируются на тщательном анализе собственных наблюдений и научно обоснованы.

Ценность для науки и практики проведенной соискателем работы

Значимость результатов исследования для развития неврологии и лучевой диагностики не вызывает сомнений. В ходе работы были установлены МР-эквиваленты механизмов развития и прогрессирования возраст-зависимой ЦМА и связанных с ней когнитивных расстройств на основе разработки методологии прижизненной оценки макро- и микроструктурных, а также функциональных изменений мозга по данным МРТ.

Были показаны возможности разных МРТ-модальностей и алгоритмов их оценки как ЦМА и универсальных механизмов, лежащих в ее основе. Так, для оценки медленной проницаемости гематоэнцефалического барьера по данным T1-динамического контрастирования возможно применение не только фармакокинетической модели Patlak, но и Tofts – в работе показано, что обе модели чувствительны к изменениям ГЭБ при ЦМА. В то же время, в ходе исследования выявлено, что метод МР-морфометрии и, следовательно, оценка атрофии коры, имеет меньшее значение в рамках ЦМА.

Оценка микроструктурных изменений по данным диффузионной МРТ целесообразна с использованием различных моделей с применением разных

подходов анализа данных, показавших высокую чувствительность к выявлению и прогрессированию когнитивных расстройств при ЦМА.

Было установлено, что фазово-контрастная МРТ может быть использована для анализа функциональных резервов мозга и его комплаенса при ЦМА по данным расчетов артериального и венозного объемного кровотока, индекса пульсации: изменения их баланса показали значимость в оценке прогрессирования когнитивных проявлений заболевания.

Ценность для практического здравоохранения результатов, выводов и практических рекомендаций диссертации не подлежит сомнению. В ходе работы автором установлено несколько предикторов развития и прогрессирования когнитивных расстройств при возраст-зависимой ЦМА: по данным диффузионно-тензорной МРТ с расчетом их интегрального показателя, по группированию диагностических МРТ-признаков с выявлением двух форм ЦМА, отличающихся по патогенезу и характеристикам когнитивных нарушений. 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, а также подтвердить гетерогенность ведущих механизмов поражения - нарушений церебрального кровотока и ликвородинамики, проницаемости гематоэнцефалического барьера. Представленные Кремневой Е.И. данные могут быть применены для первичной оценки пациентов с когнитивными жалобами с ЦМА, для подбора персонализированной терапии и для дальнейшей оценки состояния пациента, что обуславливает высокую ценность результатов и практических рекомендаций исследования в качестве рабочего инструмента невролога в ходе ведения пациентов с ЦМА.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертационная работа представлена в традиционной форме, написана в соответствии с ГОСТ 7.0.11-2011, текст изложен на 315 листах машинописного текста и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 8 глав результатов собственного исследования, обсуждение собственных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы, приложения. Список литературы содержит ссылки на 19 работ отечественных и 243 работы зарубежных авторов. Приведены

собственные публикации автора, подготовленные по теме диссертации. Диссертация содержит 66 таблиц и 48 рисунков.

Глава 1 – «обзор литературы» - посвящена аналитическому обзору отечественных и зарубежных публикаций по теме диссертации. Дан общий обзор заболеванию и роли когнитивных расстройств в спектре его проявлений. Обсуждаются современные концепции механизмов развития и прогрессирования возраст-зависимой ЦМА, аспекты диагностики заболевания. Большое внимание уделено описанию перспективных МРТ-методик для оценки патологических изменений в головном мозге при ЦМА, таких как МР-волюмометрия и морфометрия, диффузионная МРТ, Т1-динамическое контрастирование, фазово-контрастная МРТ. Используемые в данной главе библиографические источники и анализ их содержания послужили основанием для научного планирования диссертационного исследования и формулирования задач для решения проблемы поиска предикторов развития когнитивных расстройств по данным МРТ при ЦМА.

Глава 2 - «общая характеристика обследованных, материалы и методы исследования» - включает в себя описание дизайна, объектов и объема исследования. Работа включала в себя несколько групп обследованных, включая группу пациентов с ЦМА для проспективного наблюдения, а также отдельные группы для оценки сопоставимости данных, полученных с разных МР-томографов. Работу характеризует детальный сбор клинических данных и оценка когнитивного статуса пациентов, а также масштабное МРТ-исследование с включением в протокол сканирования нескольких методик наряду с рутинной МРТ головного мозга (диффузионная МРТ, МР-морфометрия, Т1-динамическое контрастирование, фазово-контрастная МРТ). Данный раздел включает подробное описание алгоритмов анализа каждой из МРТ методик и методов медицинской статистики, использованных при обработке полученных результатов.

Глава 3 – «результаты исследования» - включает в себя подробную оценку результатов анализа отдельных МРТ-методик, сопоставление нейровизуализационных данных с клиническими и лабораторными данными, а также сопоставление данных различных МРТ-модальностей между собой, результаты проспективного пятилетнего наблюдения за группой ЦМА. Результаты богато иллюстрированы таблицами и рисунками, позволяют получить полное представление о масштабности работы и скрупулезности диссертанта в работе с данными.

Глава 4 – «обсуждение результатов» - содержит анализ полученных данных с учетом сведений, имеющих в научной литературе.

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации аргументированы и вытекают из полученных результатов. Выводы соответствуют поставленным задачам.

Автореферат изложен с отражением актуальности темы, научной новизны, основных результатов и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Основные результаты работы доложены на многочисленных региональных, всероссийских и международных мероприятиях. 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.

Замечания

Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Кремневой Елены Игоревны «Возраст-зависимая церебральная микроангиопатия: МРТ-эквиваленты когнитивных расстройств, тяжести течения и механизмов прогрессирования» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение важной научной проблемы – установление предикторов и маркеров развития и прогрессирования когнитивных нарушений у пациентов с церебральной микроангиопатией по данным комплексного мультимодального МРТ-исследования, что имеет важное значение для медицины, в частности, для областей неврологии и лучевой диагностики.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертационная работа Кремневой Е.И. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук согласно п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., №1024 от 28.08.2017 г., №1168 от 01.10.2018 г., № 426 от 20.03.2021 г., №1539 от 11.09.2021 г.), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 3.1.24 – «Неврология» и 3.1.25 – «Лучевая диагностика».

Отзыв направляется в диссертационный совет 24.1.186.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

Официальный оппонент:

Заместитель директора по научной работе, заведующий отделением рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии
им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН
(шифр специальности: 3.1.25 – Лучевая диагностика)

Пронин И.Н.

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных.

Пронин И.Н.

Подпись д.м.н., профессора, академика РАН Пронин Илья Николаевича заверяю.

Ученый секретарь
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им.
ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
кандидат медицинских наук



нилов Г.В.

ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России
Почтовый адрес: 125047, Российская Федерация, г. Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д.16. Телефон: +7 (499) 972-85-01. Веб-сайт: nsi.ru, e-mail: info@nsi.ru
« 6 » сентября 2023 г.