

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**Мартынова Михаила Юрьевича**, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН, профессора кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета, начальника Управления по реализации функций национального медицинского исследовательского центра по неврологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" 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 диссертационного исследования**

Актуальность проблемы когнитивных нарушений при церебральной микроангиопатии (ЦМА) обусловлена их высоким социально-экономическим бременем для общества, связанным с распространенностью (45% из 35 млн. пациентов с деменцией во всем мире), инвалидизацией, не изученностью патогенеза и, как следствие, отсутствием эффективного патогенетического лечения. В результате исследований последних лет получены многочисленные подтверждения нескольких возможных механизмов развития когнитивных расстройств при ЦМА, помимо классической ишемической концепции М. Фишера 1950-1970 гг. В частности, было показано отсутствие прямой зависимости между артериальной гипертензией как основного сосудистого фактора риска ЦМА и проявлениями заболевания. А тот факт, что адекватная гипотензивная терапия не позволяет прогнозировать сдерживание поражения мозга и развития когнитивных расстройств обосновывает поиск иных патогенетических механизмов ЦМА. Магнитно-резонансная томография вносит неоценимый вклад не только в диагностику заболевания, но и в прижизненную оценку механизмов развития и прогрессирования ЦМА, что нашло отражение в диссертационной работе Кремневой Елены Игоревны. В частности, одним из вариантов развития ЦМА рассматривается нарушение нейровазального взаимодействия и, как следствие, повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) с интерстициальным отеком тканей на ранних стадиях заболевания, с последующим присоединением ишемических повреждений. Перспективными методиками для оценки данного механизма могут являться T1-динамическое контрастирование с оценкой проницаемости ГЭБ, фазово-контрастная МРТ с

оценкой артериального и венозного кровотока мозга, ликворотока, диффузионная МРТ с использованием различных моделей анализа для оценки микроструктуры белого вещества. Однако работы по алгоритму использования данных методик МРТ при когнитивных нарушениях при ЦМА не носят комплексного и практического характера. Оценка стадийности структурных изменений - субстрата когнитивных нарушений при ЦМА - по мере прогрессирования заболевания различными методами МРТ, с попыткой *in vivo* оценить различные механизмы заболевания и выделить количественные предикторы развития когнитивных расстройств может позволить скорректировать патогенетическую терапию уже на самых ранних стадиях ЦМА с персонафицированным подходом к каждому пациенту, что обуславливает высокую актуальность и перспективность диссертационной работы Кремневой Елены Игоревны.

### **Обоснованность и достоверность положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы**

Обоснованность научных положений, выдвигаемых на защиту, достоверность выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации Кремневой Е.И. подтверждается многолетним всесторонним изучением ею в составе группы исследователей 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.

Основные положения диссертации представлены в виде докладов на российских и международных конференциях, а основные результаты диссертационной работы разносторонне отражены в 43 печатных работах (из них 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, а также 4 статьи в иностранных журналах базы Web of Science); получены 2 патента на изобретения.

Заемствование материалов без соответствующих ссылок на авторов отсутствует.

Научная новизна работы Кремневой Елены Игоревны состоит в комплексной мультимодальной оценке МРТ 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 при 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.

### **Научная новизна результатов исследования, выводов и рекомендаций и ее ценность для науки**

Исследование, выполненное Кремневой Е.И., обобщает научно-практический опыт по изучению проблемы механизмов развития когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии и поиску нейровизуализационных маркеров развития и прогрессирования данных расстройств. Данный опыт

основан на большом объеме клинических наблюдений, содержит новые научные результаты, выдвигаемые для публичной защиты и свидетельствующие о личном вкладе автора в развитие неврологии и лучевой диагностики.

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, тогда как развернутая стадия характеризуется нарастающим снижением артериального и венозного кровотока в условиях повышения индекса пульсации крупных артерий, что обуславливает ишемию/гипоксию и венозный застой в мозге, и, следующее за ним увеличение ликворотока с развитием внутренней гидроцефалии.

Получены свидетельства приоритетной роли разных механизмов в формировании двух подтипов ЦМА, выделенных при кластерном анализе МРТ-признаков: ведущим механизмом при МРТ типе 1 является ишемия, при МРТ-типе 2 – высокая проницаемость ГЭБ с вазогенным отеком и нейровоспалением. При этом впервые дана подробная клиничко-нейровизуализационная оценка двух подтипов ЦМА.

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

### **Практическое значение диссертационной работы**

Результаты работы имеют большое научно-практическое значение и могут быть рекомендованы к использованию в практическом здравоохранении, в частности, в неврологии и лучевой диагностике, поскольку позволяют усовершенствовать подходы к диагностике и лечению пациентов с когнитивными нарушениями ЦМА с учетом данных МРТ головного мозга.

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. В частности, установленные по данным модели диффузионно-тензорной МРТ-предикторы когнитивных расстройств при

ЦМА с последующим расчетом их интегративного показателя (показатель аксиальной диффузии) 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.

Таким образом, в работе Кремневой Е.И. получены предикторы развития и прогрессирования когнитивных расстройств при возраст-зависимой ЦМА на основе интегративных показателей макро- и микроструктурной целостности мозга по данным МРТ и ведущих механизмов поражения – нарушений церебрального кровотока и ликвородинамики, проницаемости гематоэнцефалического барьера.

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

Диссертационная работа изложена на 315 листах машинописного текста и включает в себя такие разделы, как: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 8 глав результатов, обсуждение собственных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы (включая собственные публикации автора по теме диссертации), приложения.

Первая глава содержит обзор литературы по теме диссертации, основанный на анализе 19 работ отечественных и 243 работ зарубежных авторов. Освещены вопросы этиологии, патогенеза, диагностики церебральной микроангиопатии, с акцентом на современные концепции механизмов развития и прогрессирования ЦМА. Отдельно подробно разбираются используемые в ходе исследования методики МРТ и их роль в оценке когнитивных расстройств у пациентов с ЦМА или хронической ишемией мозга.

Во второй главе, посвященной материалам и методам исследования, представлены дизайн, характеристика обследованных, описание методов клинического исследования (включая оценку когнитивных нарушений и факторов риска), нейровизуализационные методики с подробным описанием протоколов сканирования и обработки данных. В данной главе представлено описание использованных методов статистической обработки данных.

В третьей главе автором научным языком изложены результаты собственных исследований, представленные клинической характеристикой пациентов и группы контроля, МРТ-признаками ЦМА, данными кластеризации

МРТ-признаков ЦМА и последовательными результатами оценки каждого из примененных МР-методов (морфометрия, диффузионная МРТ, фазово-контрастная МРТ, T1-динамическое контрастирование) в зависимости от МРТ-признаков ЦМА, тяжести когнитивных расстройств и типа кластера. Также представлены данные проспективного пятилетнего наблюдения за выборкой пациентов с ЦМА.

Четвертая глава состоит из обсуждения результатов и содержит анализ данных в зависимости от МРТ-типа ЦМА, тяжести когнитивных расстройств, выраженности гиперинтенсивности белого вещества и сопоставление с данными уже опубликованных исследований. Дается объективная оценка данных относительно сведений, имеющих в научной литературе, критически анализируются имеющиеся противоречия и спорные вопросы, на решение которых направлено диссертационное исследование.

Диссертация иллюстрирована 66 таблицами и 48 рисунками, дополняющими и облегчающими восприятие материала.

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации аргументированы и являются логичным продолжением полученных результатов.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат полностью отражает содержание работы, оформление автореферата соответствует принятым требованиям.

### **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 содержится решение важной научной проблемы – прижизненное исследование механизмов развития и прогрессирования когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии с установлением биомаркеров когнитивных нарушений по данным различных методик магнитно-резонансной томографии, что имеет большое научно-практическое значение для неврологии и лучевой диагностики.

Диссертация Кремневой Елены Игоревны полностью соответствует критериям, установленным 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.), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук 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 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии».

**Официальный оппонент:**

Профессор кафедры

неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета, начальник Управления по реализации функций НМИЦ по неврологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор (шифр специальности: 3.1.24 – Неврология)

М.Ю. Мартынов

Даю согласие на сбор, обработку и хранение моих данных

М.Ю. Мартынов

Подпись профессора кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета, начальника Управления по реализации функций НМИЦ по неврологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Михаила Юрьевича Мартынова заверяю.

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,  
кандидат медицинских наук, доцент

О.М. Демина

« 6 » сентября 2023 г.

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.: +7 (495) 434-03-29 e-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru)