

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора И.Н. Пронина на диссертационную работу Кротенковой Ирины Андреевны «Атрофия головного и спинного мозга при рассеянном склерозе (клинико-нейровизуализационное исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.11 – Нервные болезни, 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.**

### **Актуальность темы выполненной работы**

Данная научная работа посвящена одной из актуальных проблем неврологии, а именно изучению патогенетических и морфологических изменений, лежащих в основе прогрессирования как очаговой неврологической симптоматики, так и когнитивных нарушений у пациентов с ремиттирующим и вторично-прогрессирующими типами течения рассеянного склероза. При этом атрофия ЦНС при РС обусловлена не только очаговой и диффузной потерей миелина, т.е. белого вещества, но и нейродегенеративным процессом в сером веществе мозга, включающем кору и подкорковые образования. Давно исследователи стремились найти диагностические биомаркеры и методы их идентификации, которые смогут количественно исследовать сложные звенья нейродегенеративного процесса ЦНС на различных этапах заболевания. С развитием диагностических технологий, в частности МРТ, стало возможным описывать изменения в белом и сером веществе мозга не только качественно, но и количественно. Сегодня особый интерес исследователей прикован к морфометрии - методу объективной количественной оценки структурных изменений мозгового

вещества не только головного, но и спинного мозга. Кроме того, в последнее время активно обсуждается изменение перфузионных характеристик головного мозга при рассеянном склерозе. В этой связи выбор научной работы, посвященной изучению возможностей метода на основе современных возможностей ультраструктурной МРТ, а также КТ-перфузии является безусловно правильным решением и поставленные цель и задачи исследования являются актуальными.

### **Достоверность и новизна результатов работы**

В данной работе выявлены морфометрические маркеры атрофии, характеризующие различные типы течения РС, также выявлены корреляционные достоверные взаимосвязи между количественными показателями атрофии мозга в различных отделах ЦНС и когнитивными нарушениями, определены соответствующие показатели и характеристики церебрального кровотока.

Действительно впервые в мировой практике проведено исследование по КТ-перфузии в изучении церебральной гемодинамики у больных с рассеянным склерозом в зависимости от типа течения и получены новые данные.

Полученные результаты и выводы достоверны, что определяется количеством исследованных пациентов, четкой формулировкой цели и задач, применением актуальных неврологических шкал и современных методов нейровизуализации, статистического анализа.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Результаты данного исследования имеют важное значение для понимания процессов развития нейродегенерации и особенностей

распределения зон атрофии в веществе головного и спинного мозга у пациентов с рассеянным склерозом. В работе также описана последовательность вовлечения структур центральной нервной системы в дегенеративный процесс (с поражением подкоркового серого вещества на самых ранних стадиях с последующим вовлечением коры, белого вещества головного мозга и затем спинного мозга), что объясняет особенности развития и неуклонного прогрессирования неврологической симптоматики у пациентов с рассеянным склерозом. Кроме того, выявлены достоверные корреляции между степенью выраженности неврологической симптоматики, когнитивных расстройств и количественными показателями атрофии головного мозга. Впервые в данной работе продемонстрирована связь когнитивных изменений и изменениями характера кровотока головного мозга, измеряемого с помощью метода КТ-перфузии.

Практическая значимость работы заключается в проведении всестороннего анализа применения воксельной МРТ морфометрии с измерением объема отдельных структур головного мозга для оценки степени и тонких топических особенностей нейродегенеративного процесса у пациентов с рассеянным склерозом.

Выявленная связь прогрессирования неврологической симптоматики с атрофией, а когнитивных расстройств с перфузионными изменениями головного мозга, что позволяет рассматривать применение некоторых препаратов, которые могут влиять на мозговой кровоток, в качестве медикаментозных средств, способных оказывать влияние, а возможно и предотвращать, на дегенеративный процесс мозга у пациентов с рассеянным склерозом.

## Содержание диссертации

Работа изложена на 112 страницах машинописного текста, содержит 28 таблиц и 13 рисунков; состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных больных и методов исследования, главы, отражающей собственные результаты, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, насчитывающего 198 источников (в том числе 29 отечественных и 169 иностранных работ), а также 12 работ, опубликованных автором по теме диссертации, из них 4 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России.

Во «Введении» автор освещает актуальность выбранной темы исследования, формулирует цель и задачи, представляет научную новизну и практическую значимость.

Глава «Обзор литературы» написана достаточно подробно, хорошим языком, поэтому читается легко и свободно. Правильно выбраны разделы и составные части обзора, которые необходимо было проанализировать и осветить, в целом правильно расставлены акценты. Чувствуется, что автор работы хорошо владеет той информацией, которую можно было взять из литературы. Автором указаны и проанализированы как уже известные, так самые последние, с точки зрения времени публикации, литературные источники, включая 2015 и 2016 года.

Во второй главе «Материалы, методология и методы исследования» детально описан дизайн исследования. В исследовании принимали участие 65 пациентов с РС, а также группа из 20 здоровых добровольцев. 25 пациентов с ремиттирующим течением РС были обследованы в динамике: во время обострения; через три месяца при переходе в ремиссию и через год

после первого обследования; из этой группы 13 пациентам также выполнялось повторное обследование через 3 года. Кроме того, 20 пациентов с РРС и 20 пациентов с вторично-прогрессирующим течением РС были обследованы однократно во время обострения.

Неврологический осмотр количественно оценивался с помощью расширенной шкалы оценки инвалидизации EDSS и функциональной шкалы MSFC с оценкой когнитивного теста PASAT.

Обследуемым проводилась МРТ головного мозга, шейного отдела позвоночника и спинного мозга на современных магнитно-резонансных томографах. И включала как стандартные импульсные последовательности, так и непосредственно режим 3D T1-MPR для выполнения МРТ-морфометрии.

Пациентам с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим течением рассеянного склероза, которые обследовались однократно, а также группе контроля выполнялось КТ-перфузионное исследование головного мозга. Для статистического анализа применялись адекватные методы с использованием программы SPSS 20.0.

Глава III результаты исследования – представляет собой главную часть представленной работы. Все четко, доказательно, аргументированно. Становится понятным и очевидным, что автор работы успешно справился с поставленной целью и задачами. Результаты исследования подкреплены полноценной статистической обработкой, что не вызывает сомнений в достоверности полученных данных, на основе которых будут сделаны последующие выводы. В виде таблиц и рисунков в полном объеме представлены результаты исследования. Изложены данные о клинических характеристиках обследованных пациентов, представлен анализ

морфометрических данных головного мозга и спинного мозга, а также количественные характеристики перфузионных изменений головного мозга. В результатах подробно описаны атрофические изменения отдельно у пациентов с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом в сравнении с группой нормы, а также при сравнении двух групп с РС между собой. Также пациенты поделены на подгруппы по длительности заболевания, что позволило выявить последовательность вовлечения отдельных структур ЦНС в дегенеративный процесс. Произведена оценка венозного русла с помощью режима SWI, особенностей кровотока головного мозга с помощью КТ-перфузии. А также выявлены многочисленные корреляции, демонстрирующие связь атрофии ЦНС с прогрессированием неврологической симптоматики и изменений перфузии с когнитивными расстройствами.

В главе «Заключение» очень подробно написано обсуждение полученных результатов и их сопоставление с уже имеющимися работами, проведены параллели с литературными данными. В итоге сформулированы выводы и практические рекомендации, в которых отражена основная суть диссертации. Выводы соответствуют поставленным задачам. Выводы и практические рекомендации сформулированы четко, обоснованы и логично вытекают из результатов собственных исследований автора и полностью отражают суть поставленных задач. Замечаний по оформлению диссертации нет.

Все вышесказанное позволяет сделать вывод о высоком методическом уровне и завершенности диссертационной работы в целом.

#### **Сведения о полноте опубликованных научных результатов**

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 4

статьи в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России. Сделано 7 научных докладов, из них 4 на международных конференциях.

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

Автореферат диссертации Кротенковой И.А. соответствует основным положениям диссертации, в нем отражены актуальность темы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, практические рекомендации, кратко изложена основная информация, описанная в диссертации.

### **Замечания**

Принципиальных замечаний к выполненной работе нет.

В процессе прочтения главы «обсуждение» хотелось бы меньше ссылок на литературные источники и больше обсуждения именно своих результатов, хотя желание сопоставить свои данные с данными, полученными другими, особенно иностранными, исследователями – вполне понятно и в целом может быть рассмотрено положительно.

### **Заключение**

Диссертация Кротенковой Ирины Андреевны «Атрофия головного и спинного мозга при рассеянном склерозе (клинико-нейровизуализационное исследование)», выполненная под руководством д.м.н. М.Н.Захаровой и к.м.н. В.В. Брюхова, является научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задач – оценка атрофии серого и белого вещества головного мозга и спинного мозга, перфузионных характеристик головного мозга у пациентов с различными вариантами течения рассеянного склероза, анализ динамики дегенеративного процесса и корреляционные связи с клинической картиной.

По своей актуальности, научной новизне, практической и теоретической значимости, объему выполненных исследований и проведенной обработке данных, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа И.А. Кротенковой «Атрофия головного и спинного мозга при рассеянном склерозе (клинико-нейровизуализационное исследование)» полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Кротенкова Ирина Андреевна заслуживает присуждения искомой степени по специальностям: 14.01.11 – Нервные болезни, 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Пронин Игорь Николаевич  
академик РАН, д.м.н., профессор,  
Заместитель директора по научной работе, руководитель  
Отделения рентгеновских и радиоизотопных методов  
диагностики Федерального государственного автономного  
учреждения «Национальный научно-практический  
центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16  
Тел. +7 (499) 972-86-68  
info@nsi.ru

Даю согласие на сбор, обработку и хранение  
персональных данных

Подпись академика РАН, д.м.н, профессора И.Н. Пронина завершено

Виталий Васильевич Карнаухов,  
Ученый секретарь ФГАУ «ННПЦН им. ак.  
Н.Н. Бурденко» Минздрава России

*21.02.2017г.*

