

ОТЗЫВ

официального оппонента - Захарова Владимира Владимировича, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В.

Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) на диссертационную работу Кремневой Елены Игоревны на тему «Возраст-зависимая церебральная микроангиопатия: МРТ-эквиваленты когнитивных расстройств, тяжести течения и механизмов прогрессирования», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям

3.1.24 – Неврология, 3.1.25 – Лучевая диагностика

Актуальность темы

Когнитивные нарушения являются наиболее ранним и специфичным клиническим признаком церебральной микроангиопатии. В их структуре центральной место занимают нарушение управляющих функций и снижение темпа познавательной деятельности, что отражается на качестве жизни пациентов. Согласно традиционным представлениям, основанным на клинико-патологических сопоставлениях у пациентов с артериальной гипертензией (С. Miller Fisher 1950-1970 гг), когнитивные нарушения при ЦМА развиваются вследствие диффузного липогиалиноза мелких артериол. Это приводит к снижению кровотока в зонах смежного кровоснабжения, гибели белого вещества и функциональному «разобщению» различных отделов коры, а также корково-подкорковых связей. Нейровизуализационным эквивалентом данного механизма в развитии когнитивных расстройств длительное время большинством исследователей считался лейкоареоз. Однако во многих работах было показано, что лейкоареоз не может объяснить все случаи когнитивных нарушений при ЦМА. Получены подтверждения альтернативного механизма развития поражения мозга при ЦМА в виде повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера вследствие эндотелиальной дисфункции. Указанные данные актуализируют обсуждение альтернативного (дополнительного) механизма развития когнитивных расстройств, а именно нарушения нейровазального взаимодействия.

Возможность уточнения структурных и функциональных основ когнитивных нарушений при ЦМА наметилась с доступностью современных методов МРТ, позволяющих количественно оценивать нейровизуализационные эквиваленты морфологических изменений в мозге и проводить сопоставления с необходимыми клиническими параметрами. В этом свете диссертационная работа Кремневой Е.И., направленная на поиск МР-предикторов когнитивных расстройств при ЦМА на основании мультимодального МРТ-исследования, представляется очень актуальной.

Научная новизна, обоснованность и достоверность результатов исследования, выводов и практических рекомендаций

В рамках данного диссертационного исследования впервые в Российской Федерации проведена комплексная мультимодальная МРТ-оценка структурных повреждений и патофизиологических механизмов поражения мозга при ЦМА с выделением МРТ-эквивалентов когнитивных расстройств по данным различных методик МРТ.

В частности, автором впервые продемонстрировано, что изменения микроструктурной целостности поясных извилин, задних отделов мозолистого тела и больших щипцов/задней лучистости являются наиболее чувствительным МРТ-эквивалентом нарастающих когнитивных расстройств. Количественная оценка показателей диффузионной МРТ для данных регионов внедрена в клиническую практику прогноза течения когнитивных нарушений и оценки эффективности лечения.

Представленное диссертационное исследование впервые по данным МРТ позволило установить 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 венозный 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).

Несомненную ценность носят указанные в диссертации свидетельства приоритетной роли разных механизмов в формировании различных форм ЦМА. Так, Кремневой Е.И. выделены 2 формы ЦМА, которые имеют

различия в группировании МРТ-признаков и тяжести когнитивных расстройств. Показано, что ведущим патогенетическим механизмом при МРТ типе-1 является ишемия, при МРТ-типе 2 – высокая проницаемость ГЭБ с вазогенным отеком и нейровоспалением.

Обоснованность и достоверность положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации, подкрепляются тем фактом, что они являются результатом применения современных и надежных методов исследования, адекватного статистического анализа полученных данных.

Исследование проведено на достаточном количестве клинических наблюдений, проведен анализ значительного объема статистических данных.

Автором подробно изложена процедура формирования групп и подгрупп обследуемых, их демографические, клинические характеристики. В работе применялся объемный МРТ-протокол с различными методиками и различными алгоритмами их последующего анализа. При этом сами методы анализа и представления МРТ-данных представляют собой отдельную ценность диссертации для лучевой диагностики, как теоретическую, так и практическую.

В работе были использованы современные методы медицинской статистической обработки данных, что позволило сделать обоснованные выводы и сформулировать соответствующие практические рекомендации.

Достоверность полученных результатов работы не вызывает сомнения. Представленные выводы и положения, выносимые на защиту, соответствуют цели и задачам исследования, являются логичным итогом результатов работы, не противоречат ранее полученным результатам российских и зарубежных исследований по данной проблеме, более того, существенно углубляя и расширяя их. Основные результаты диссертации Кремневой Е.И. были доложены в виде устных и постерных докладов на российских и зарубежных конференциях, опубликованы в 43 печатных работах, в том числе из списка российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, а также внедрены в практику ФГБНУ Научный центр неврологии.

Структура и содержание диссертации

Диссертация представлена на 315 листах машинописного текста, построена по традиционной схеме и состоит из введения, обзора литературы,

материалов и методов исследования, 8 подглав результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы.

Обзор литературы, основанный на анализе 19 работ отечественных и 243 работ зарубежных авторов, изложен на 51 странице машинописного текста и разделен на 4 подраздела. В литературном обзоре освещены вопросы этиологии и факторы риска церебральной микроангиопатии, патогенез заболевания, диагностика с подробным описанием роли МРТ. Особый интерес представляет подробное описание таких методик нейровизуализации, как диффузионная МРТ, морфометрия, T1-динамическое контрастирование, фазово-контрастная МРТ и их роль в оценке ЦМА и когнитивных расстройств при ней.

Во главе, описывающей материалы и методы исследования, подробно описан алгоритм отбора пациентов в исследование, проведенные им и группе контроля клинические и лабораторные исследования, а также детально расписан протокол МРТ-исследования с алгоритмами анализа данных и использованных методов их статистической обработки.

В третьей главе в соответствующих подразделах, согласно дизайну исследования, автором научным языком изложены: клиническая характеристика обследуемых, анализ МРТ-признаков ЦМА, данные обработки МР-волнометрии и морфометрии, предикторы тяжести когнитивных расстройств при ЦМА по моделям диффузионной МРТ, включая медленную диффузию IVIM, проницаемость ГЭБ по T1-динамическому контрастированию, кровоток и ликвороток по данным фазово-контрастной МРТ, результаты проспективного пятилетнего наблюдения пациентов с ЦМА. Информация представлена последовательно, рассуждения диссертанта логичны.

После результатов исследования приводится обсуждение в виде отдельной главы, структурированное в соответствии с изложением результатов исследования, где обобщаются итоги данной работы, из которых логично вытекают выводы и практические рекомендации.

Работа иллюстрирована 66 таблицами и 48 рисунками, облегчающими восприятие материала.

Значимость полученных результатов для развития научных знаний в области неврологии и лучевой диагностики

Согласно результатам, полученным автором при обследовании пациентов с церебральной микроангиопатией, оценка микроструктурных

изменений по данным диффузионной МРТ целесообразна с использованием как сигнальных моделей (в частности, диффузионно-тензорная и диффузионно-куртозисная МРТ), так и биофизических моделей (наилучший результат показала мультикомпарментная модель на основе сферического усреднения), показавших высокую чувствительность к выявлению и прогрессированию когнитивных расстройств при ЦМА.

В ходе диссертации был уточнен методологический подход к анализу медленной проницаемости ГЭБ, характерной для ЦМА, по данным методики T1-динамического контрастирования: показана чувствительность нескольких фармакокинетических моделей, а именно Patlak и Tofts.

В работе отмечено, что применение метода МР-морфометрии имеет меньшее значение в рамках исследования когнитивных нарушений при ЦМА в силу более вероятного вторичного характера атрофических изменений коры.

Несомненную ценность несет анализ функционального резерва мозга и его комплаенса, изученные в диссертационной работе методом фазово-контрастной МРТ, которую автор рекомендует для данной цели, с расчетом артериального и венозного объемного кровотока, индекса пульсации, изменения баланса которых показали значимость в оценке прогрессирования заболевания.

В целом, на основе разработки методологии прижизненной оценки макро- и микроструктурных, а также функциональных изменений мозга с использованием инновационных возможностей МРТ-методов различных модальностей диссертантом установлены МР-эквиваленты механизмов развития и прогрессирования возраст-зависимой ЦМА и связанных с ней когнитивных расстройств.

Ценность для практического здравоохранения результатов, выводов и практических рекомендаций диссертационного исследования

Важным результатом данной работы является использование мультимодального МРТ-протокола с различными подходами к анализу данных для оценки применимости сложных МР-методик в клинической практике с последующим составлением рекомендации для дальнейшего практического их использования.

Предложенные автором нейровизуализационные предикторы когнитивных расстройств при ЦМА по данным диффузионно-тензорной МРТ могут использоваться в качестве инструмента оценки когнитивных расстройств и эффективности проводимого лечения.

Еще одним практическим выходом работы Кремневой Е.И. является подробная характеристика выделенных по группированию диагностических МРТ-признаков типов ЦМА, имеющих различия в механизмах повреждения мозга и тяжести течения заболевания, что позволит индивидуально подходить к тактике лечения пациентов с ЦМА и прогнозу изменений их когнитивных функций.

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. Работа прошла апробацию на конференциях международного, российского и регионального уровней.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат Кремневой Елены Игоревны соответствует основным положениям диссертации с отражением актуальности темы, научной новизны, основных результатов и их обсуждений, выводов и практических рекомендаций.

Замечания

Принципиальных замечаний к работе нет.

Однако, есть один вопрос: почему в качестве одного из критериев включения в основную группу было взято наличие жалоб когнитивного характера? Не привело ли это к искажению репрезентативности исследуемой популяции, так как были исключены случаи асимптомной ЦМА и ЦМА с некогнитивными неврологическими симптомами?

Заключение

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы Кремневой Елены Игоревны не имеется. 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 решена важная научная проблема - исследование механизмов развития и прогрессирования когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии с установлением индивидуальных МРТ-предикторов когнитивных расстройств по данным мультимодального протокола с большим научно-практическим значением для неврологии и лучевой диагностики.

Диссертация автора 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 нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук, профессор (шифр специальности: 3.1.24 – Неврология)

Воскресенский В.В.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченовский Университет) Почтовый адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Телефон: +7 (499) 248-0553. Веб-сайт: <https://www.sechenov.ru/>, e-mail: rectorat@sechenov.ru

