

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора по науке и

международным связям

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

д.м.н., профессор

Ирина Петровна

«11» августа 2023 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» о научно-практической значимости диссертационной работы **Кремневой Елены Игоревны**: «Возраст-зависимая церебральная микроангиопатия: МРТ-эквиваленты когнитивных расстройств, тяжести течения и механизмов прогрессирования», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24 – Неврология, 3.1.25 – Лучевая диагностика

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ВЫПОЛНЕННОЙ РАБОТЫ

Церебральная микроангиопатия (ЦМА) (болезнь мелких сосудов), связанная с сосудистыми факторами риска и старением, вносит огромный вклад в риск развития инсульта (до 25% всех инсультов), когнитивных расстройств (до 45% деменций), а также, связанных с этим инвалидизации и смертности. Увеличение продолжительности жизни и доли пожилых больных в популяции приводят к росту ее распространенности. Классические представления об однозначно ведущей роли артериальной гипертензии в качестве ведущего фактора риска ЦМА в настоящее время пересматриваются и дополняются, поскольку применяемая терапия не привела к ожидаемому снижению клинических осложнений ЦМА, включая деменцию, и адекватное лечение не является гарантией сдерживания прогрессирования заболевания. Данные несоответствия, также как и отсутствие однозначной прямой корреляции между макроструктурными проявлениями ЦМА по данным МРТ и тяжестью когнитивных расстройств, пробелы в понимании механизмов развития и прогрессирования заболевания в настоящее время являются объектом изучения группами исследователей во всем мире: так, число публикаций

за последние 30 лет увеличилось с нескольких сотен до более чем 2000. Немалую роль возросшего интереса к данному заболеванию сыграл и технический прогресс лучевой диагностики, в частности, магнитно-резонансной томографии. МРТ позволяет изучать структурные и функциональные аспекты изменений головного мозга при ЦМА in-vivo. Однако имеющиеся к настоящему времени МРТ-данные разрозненны, выполнены на выборках разного объема и с использованием разных методик, редко имеет место сочетание более двух методик, нет единых методологических аспектов по выполнению тех или иных МРТ-исследований у данной категории пациентов, представленные результаты показывают противоречивую информацию, отсутствуют попытки систематизации их применения для прогнозирования течения ЦМА.

Таким образом, диссертационная работа Кремневой Е.И., в ходе которой проведена комплексная оценка МРТ-признаков церебральной микроангиопатии, сопровождающейся когнитивными расстройствами различной тяжести с выделением МР-предикторов когнитивных нарушений, а также отработка протокола сканирования и алгоритмов анализа данных, является современной и актуальной.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель диссертационной работы – мультимодальный МРТ-анализ структуры головного мозга и механизмов поражения мозга для уточнения предикторов развития возраст-зависимой церебральной микроангиопатии и связанных с ней когнитивных расстройств – сформулирована четко и конкретно, вытекающие из нее задачи направлены на решение поставленной проблемы.

НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Научная новизна диссертационного исследования определяется системным подходом, примененным в диссертационной работе Кремневой Е.И. Впервые в практике отечественного здравоохранения проведена комплексная мультимодальная МРТ-оценка структурных повреждений и патофизиологических механизмов церебральной микроангиопатии. Данный инновационный подход в

прижизненной МРТ-оценке поражения мозга, его атрофии и роли в их развитии ведущих патофизиологических механизмов повреждения мозга – ишемии и проницаемости гемато-энцефалического барьера - позволил выделить МРТ-эквиваленты когнитивных расстройств, тяжести течения и механизмы прогрессирования ранних и поздних стадий заболевания.

Впервые по данным МРТ установлены различия в механизмах поражения головного мозга на разных стадиях ЦМА: доминирование повышения проницаемости ГЭБ для формирования ранней гиперинтенсивности белого вещества, а также изменение микроструктурной целостности неизмененного белого вещества и нарастание изменений крово- и ликворотока на более поздних стадиях, обуславливающих ишемическо-гипоксические изменения с венозным застоем, увеличение ликворотока и последующее развитие внутренней гидроцефалии.

Кроме того, было показано, что механизм развития когнитивных расстройств отличается не только на разных стадиях заболевания, но и само заболевание носит гетерогенный характер с выделением двух МРТ-подтипов, имеющих свои характерные клинические и нейровизуализационные особенности, что впервые было продемонстрировано Кремневой Е.И. в своей работе. Для МРТ-типа 1 по сравнению с МРТ-типом 2 характерны более раннее начало, тяжелые когнитивные расстройства, обусловленные доминированием ишемического поражения мозга, тогда как при МРТ-типе 2 отмечается высокая проницаемость гематоэнцефалического барьера и ассоциированные с ней патофизиологические механизмы.

Впервые в мире были выделены МРТ-предикторы тяжести когнитивных расстройств в группе ЦМА по расчету интегративного показателя аксиальной диффузии для областей поясных извилин, задних отделов мозолистого тела и больших щипцов/задней лучистости. Данный результат явился следствием масштабной работы по анализу моделей и методов постпроцессинга диффузионной МРТ, с выявлением наиболее перспективных моделей (диффузионно-тензорная, диффузионно-куртозисная модели и модель мультикомпарментного сферического усреднения). Выделение количественных МР-эквивалентов когнитивных расстройств является крайне важным для клинических исследований по оценке

эффективности лечения и поиска новых препаратов патогенетической направленности.

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ ПОЛУЧЕННЫХ АВТОРОМ РЕЗУЛЬТАТОВ

Теоретическая значимость диссертационной работы Кремневой Е.И. заключается в оценке применимости различных методик МРТ для анализа тяжести течения и механизмов прогрессирования церебральной-микроангиопатии, а также в разработке оптимальных моделей и алгоритмов анализа данных. Так, было установлено, что оценка медленной проницаемости гематоэнцефалического барьера при ЦМА возможна методом T1-динамического контрастирования с применением двух фармакокинетических моделей - Patlak и Tofts - которые показали свою чувствительность в ходе исследования. В свою очередь, волнометрическая оценка мозга методом МР-морфометрии показала, что ее применение имеет меньшее значение в рамках ЦМА, поскольку атрофия коры носит преимущественно вторичный характер.

Несомненную ценность для неврологии и лучевой диагностики несет проведенный в работе масштабный анализ диффузионной МРТ, с разработкой универсального протокола сканирования, выделением наиболее чувствительных моделей и алгоритмов анализа данных. Наилучшие результаты показали сигнальные модели диффузионно-тензорной и диффузионно-куртозисной МРТ и биофизическая мультикомпарментная модель на основе сферического усреднения.

Другим аспектом работы была оценка крово- и ликворотока при когнитивных нарушениях при ЦМА. Было установлено, что для анализа функциональных резервов мозга и его комплаенса целесообразно использование фазово-контрастной МРТ с расчетом артериального и венозного объемного кровотока, индекса пульсации, изменения баланса которых показали значимость в оценке прогрессирования заболевания.

Большую роль для практической медицины имеет разработка в ходе диссертационной работы Кремневой Е.И. мультимодального МРТ-протокола при ЦМА с различными подходами к анализу данных, что позволило оценить применимость сложных МР-методик в клинической практике и составить рекомендации для дальнейшего практического их использования.

Установленные при анализе диффузионно-тензорной МРТ предикторы когнитивных расстройств при ЦМА с последующим расчетом их интегративного показателя могут использоваться в качестве инструмента оценки когнитивных расстройств и эффективности проводимого лечения. Большое значение имеют данные, полученные в ходе проспективного пятилетнего наблюдения пациентов с ЦМА: общий когнитивный уровень и макроструктурные МРТ-признаки ЦМА имеют недостаточную чувствительность в оценке прогрессирования заболевания за 5-летний период. Количественной оценкой нарастания когнитивных расстройств может служить изменение показателя аксиальной диффузии в мозолистом теле, увеличение объема ликвора и уменьшение объема белого вещества полушарий большого мозга, а также детальный анализ управляющих функций мозга по данным нейропсихологического тестирования.

Несомненную новизну и огромную практическую значимость несет выделение двух форм ЦМА по группированию диагностических МРТ-признаков, имеющие различия в механизмах повреждения мозга и тяжести течения заболевания. Установление конкретной формы по алгоритму, представленному в работе, позволят персонализированно подходить к прогнозу и тактике ведения пациентов с ЦМА.

СВЯЗЬ С ПЛАНОМ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ, В РАМКАХ КОТОРОЙ ВЫПОЛНЕНА ДИССЕРТАЦИЯ

Диссертационная работа Кремневой Елены Игоревны - результат проспективного исследования, которое проводилось с 2016 по 2022 гг. на базе ФГБНУ Научный центр неврологии в соответствии с планом научных исследований в рамках темы научно-исследовательской работы «Нейровизуализация неопухолевых многоочаговых изменений вещества головного мозга» № АААА-А20-120110390023-8.

ОБЪЕМ И СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ, ПОЛНОТА ИЗЛОЖЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ В ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТАХ

Диссертация Кремневой Е.И. представлена на 315 листах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов

исследования, главы с результатами собственного исследования в 8 подразделах, обсуждения собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, приложения.

В обзоре литературы дается характеристика церебральной микроангиопатии, ее этиологии, патогенеза, механизмов развития, диагностики, с детальным описанием различных МРТ-методик как таковых и в связи с применимостью для оценки ЦМА. Далее следует подробное описание дизайна исследования с характеристикой клинических методов оценки пациентов, а также МРТ-протокол с развернутым описанием методологии анализа данных, включая применение методов медицинской статистики. Глава с результатами исследования представлена восемью подразделами, посвященными анализу клинических данных, анализу каждой из примененной методики МРТ, а также описанию результатов проспективного пятилетнего наблюдения с последующим обсуждением полученных данных и сопоставлением их с имеющимися по данным литературы результатами в соответствующей главе. Список литературы содержит ссылки на 19 работ отечественных и 243 работы зарубежных авторов. Для иллюстрирования и структурирования материала диссертация содержит 66 таблиц и 48 рисунков.

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.

Диссертация Кремневой Е.И. дает полное представление о масштабности проведенной работы с подробным изложением материала как в тексте самой рукописи, так и в опубликованных печатных работах и многочисленных выступлениях на российских и международных конференциях.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

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 постпроцессинга всех МРТ-методик с последующим анализом полученных исходных данных. 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.

ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ОСНОВНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Диссертационное исследование проведено на высоком научно-методологическом уровне, достаточном количестве клинических наблюдений с учетом многоступенчатого отбора из данных более чем 8000 пациентов и последующего многокомпонентного МРТ-протокола (193 пациента с ЦМА и 72 здоровых добровольца).

Работа выполнена с использованием современных методов исследования и статистической обработки данных. Диссертация иллюстрирована большим количеством таблиц и рисунков, что облегчает восприятие материала.

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, четкими задачами и целью исследования, в соответствии с которыми были выбраны наиболее оптимальные методы статистической обработки данных. Полученные выводы и положения, выносимые на защиту, соответствуют цели, задачам исследования, логично вытекают из результатов работы и не противоречат современным данным,

отраженным в работах российских и зарубежных авторов по данной проблеме, при этом существенно углубляют и дополняют их.

По теме диссертации опубликовано 43 печатные работы, включая 16 статей в журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 4 статьи в зарубежных журналах 1 и 2-ого квартиля базы Web of Science. Получены 2 патента на изобретение.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Полученные результаты предполагают целесообразность выделения МРТ-типа ЦМА пациента по данным качественного анализа МРТ-признаков для подбора персонализированной патогенетической терапии.

Проведенный в работе количественный анализ диффузионной МРТ позволил рекомендовать включение в МРТ-протокол при ЦМА диффузионно-тензорной МРТ с последующим определением интегративного показателя по данным расчета аксиальной диффузии в трех областях головного мозга, порог - 0,53, как МР-эквивалента когнитивных расстройств при ЦМА.

В ходе работы было показано, что при проспективной оценке когнитивных функций у пациентов с ЦМА следует обязательно включать тесты на оценку управляющих функций мозга и измерение показателя аксиальной диффузии в мозолистом теле.

Предложенный на основании проведенного диссертационного исследования протокол МРТ для всестороннего анализа ЦМА должен включать в себя помимо стандартных режимов (T2-ВИ, 3D FLAIR, 3D T1-ВИ, SWI) диффузионную МРТ с несколькими высокими b-факторами, T1-динамическое контрастирование, фазово-контрастную МРТ. При этом данные диффузионной МРТ и МР-морфометрии должны проходить проверку на сопоставимость в случае проведения исследования на нескольких томографах.

Для оценки микроструктуры головного мозга при ЦМА по данным диффузионной МРТ рекомендовано оценивать параметры моделей диффузионно-

тензорной и диффузионно-куртозисной МРТ, мультикомпарментного сферического усреднения.

Результаты, выводы, практические рекомендации диссертационного исследования могут быть использованы в практической работе неврологов, рентгенологов, геронтологов и врачей других специальностей. Разработанный в ходе работы МРТ-протокол исследований и методология анализа данных могут быть применены в учебном процессе, включая проведение лекций и практических семинаров в период обучения клинических ординаторов и аспирантов.

ЗАМЕЧАНИЯ

Принципиальных замечаний по теме диссертационного исследования 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 биомаркеров развития и прогрессирования когнитивных нарушений у пациентов с церебральной микроангиопатией, а также уточнение механизмов заболевания по данным комплексного МРТ-исследования, что имеет важное научно-практическое значение для 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 о научно-практической значимости диссертационной работы Кремневой Елены Игоревны обсужден и одобрен на совместном заседании научных сотрудников неврологического отделения, кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей и кафедры лучевой диагностики факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, протокол номер 16 от 21.07.2023 г.

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

Заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей, главный научный сотрудник неврологического отделения для взрослых ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, доктор медицинских наук, профессор
(шифр специальности: 3.1.24 – Невролог)
Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

Котов С.В.

Котов С.В.

Руководитель отдела лучевой диагностики, доцент кафедры лучевой диагностики факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, доктор медицинских наук
(шифр специальности: 3.1.25 – Лучевая диагностика)
Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

Степанова Е.А.

Степанова Е.А.

Подписи заведующего кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей, главного научного сотрудника неврологического отделения для взрослых ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, доктора медицинских наук, профессора Котова Сергея Викторовича и руководителя отдела лучевой диагностики, доцента кафедры лучевой диагностики факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, доктора медицинских наук Степановой Елены Александровны

«ЗАВЕРЯЮ»:

Ученый секретарь
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского,
доктор медицинских наук, профессор
«11» августа 2023 г.

Сень Н.Ф.

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского
Почтовый адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина
Телефон: +7 (495) 681-55-85
Веб-сайт: www.monikiweb.ru
e-mail: moniki@monikiweb.ru

