

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Фокина Владимира Александровича

на диссертацию Филатова Алексея Сергеевича «Микроструктурные изменения вещества головного мозга в оценке тяжести клинических проявлений при заболеваниях ЦНС (клинико-нейровизуализационные сопоставления)», представленную на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук по специальностям:

3.1.24. – Неврология, 3.1.25. – Лучевая диагностика

Актуальность темы диссертации

В настоящее время идет активная разработка новых чувствительных маркеров для оценки микроструктурной целостности вещества головного мозга. Это важный шаг на пути к повышению качества диагностики, т.к. имеется целый ряд патологических состояний, при которых информативность стандартной магнитно-резонансной томографии (МРТ) сильно ограничена. Например, при боковом амиотрофическом склерозе (БАС) роль МРТ обычно сводится к исключению патологий, которые могли бы имитировать клиническую картину БАС. Для выявления признаков аксональной дегенерации кортикоспинальных трактов (КСТ) в таких случаях требуется использование продвинутых МРТ-методик, в частности, диффузионной МРТ, которая позволяет определять скорость и направление диффузии воды в тканях организма, что делает ее крайне чувствительной к микроструктурным изменениям в тканях.

Метрики диффузионно-тензорной и диффузионно-куртозисной МРТ обладают высокой чувствительностью к микроструктурным повреждениям белого и серого вещества головного мозга и активно используются в изучении различных заболеваний ЦНС. При этом, лежащий в их основе принцип «1 воксель – 1 пространство» может приводить к неточностям в оценке изменений, особенно в местах перекрещивающихся волокон и на границе с ликворосодержащими пространствами (из-за эффекта частичного объемного усреднения).

В связи с этим стали разрабатываться новые диффузионные метрики, позволяющие делить единое пространство вокселя на несколько условных пространств или компартментов, основными из которых являются – внутри- и внеаксональное. Такой подход не только повышает специфичность метрик диффузионной МРТ, но и дает возможность делать более точные предположения о характере наблюдаемых изменений. Из тканевых моделей наибольшее соответствие гистологии показали NODDI (модель картирования ориентационной дисперсии пучка нейритов и их плотности) и SMT (модель с использованием техники сферического усреднения). Клинические исследования с использованием данных моделей немногочисленны.

Исследуются также и новые методы анализа диффузионных данных. На смену гистограммам и ROI-анализу приходят тракт-ориентированные подходы, такие как метод пространственной статистики трактов («tract-based spatial statistics» или «TBSS») и недавно предложенный метод построения профилей трактов, позволяющий оценивать микроструктурные изменения на всем протяжении исследуемых трактов. Это особенно важно при проведении поисковых исследований, когда неизвестен уровень поражения трактов.

Изучение и внедрение в клиническую практику новых метрик и методов анализа диффузионных данных является приоритетной медицинской задачей и подчеркивает высокую актуальность проведенного исследования.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных автором результатов основывается на достаточной выборке больных, применении передовых методов исследования и корректной статистической обработке данных. Выводы и положения, выносимые на защиту, основаны на результатах и полностью соответствуют поставленной цели и задачам исследования. По теме диссертации опубликовано достаточное количество печатных работ, материалы диссертационной работы были представлены на всероссийских конгрессах.

Автором впервые была проведена комплексная оценка метрик сигнальных и тканевых моделей диффузии сразу при нескольких заболеваниях

ЦНС с разными патогенетическими механизмами. Так было установлено, что NDI (индекс плотности нейритов) и Intra (объемная доля воды внутри аксонов) являются чувствительными маркерами не только аксональной дегенерации, но и демиелинизации, а повышение ISO (объемная доля свободной воды) может говорить о наличии вазогенного отека.

Впервые в нашей стране применялся новый алгоритм сегментации трактов головного мозга и недавно предложенный метод построения их профилей. С помощью данных методов анализа впервые была проведена оценка широкого спектра диффузионных показателей по всей длине КСТ и мозолистого тела. В ходе работы было установлено, что наиболее характерные признаки дегенерации КСТ определялись на уровне ствола мозга, тогда как изменения на вышележащих уровнях были куда менее специфичными.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Практическое значение исследования состоит в создании удобного алгоритма сегментации трактов с наличием возможности оценивать их микроструктурную целостность. Подобные инструменты (после создания графического интерфейса) могут сделать методы диффузионной МРТ более доступными для клиницистов.

Теоретическое значение работы состоит в оценке широкого спектра показателей сигнальных и тканевых моделей диффузии при «модельных» заболеваниях ЦНС, т.е. патологиях с каким-то одним преобладающим механизмом поражения нервных волокон. Важным аспектом работы является сопоставление выявленных изменений с клиническими данными. Полученные результаты могут быть использованы при обучении ординаторов неврологов и рентгенологов.

Объем и структура диссертации, оценка содержания диссертации

Диссертация Филатова Алексея Сергеевича оформлена в традиционном стиле, изложена на 169 страницах машинописного текста, содержит 30 таблиц, 35 рисунков и 7 приложений. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и

списка литературы, включающего 175 зарубежных и 23 отечественных источника литературы, а также 4 публикации автора по теме диссертационной работы.

Во введении автором отражена актуальность проблемы, определены цель и задачи исследования.

В первой главе (обзор литературы) описаны физические основы диффузионной МРТ, основные методы анализа диффузионных данных, принципы трактографии, приведена анатомия КСТ и мозолистого тела. Представлен краткий обзор диффузионно-куртозисной МРТ и принципов моделирования диффузионного сигнала, дано описание трех основных биофизических моделей с указанием их основных преимуществ и недостатков. Описан современный взгляд на роль д-МРТ в изучении микроструктурных изменений головного мозга при различной патологии.

Во второй главе (материалы и методы) дается общая характеристика обследуемых групп и методов исследования. Клиническое обследование включало в себя сбор жалоб и анамнеза, оценку сосудистых факторов риска, проведение общего и неврологического осмотра с использованием стандартизированных клинических шкал. МРТ-исследование головного мозга включало в себя структурные режимы и диффузионную МРТ. Далее приводится подробное описание алгоритма качественного анализа МРТ-признаков ЦМА, пред- и постобработки диффузионных данных, а также использованных в работе методов статистического анализа.

В третьей главе описаны результаты исследования. В соответствующих разделах представлена общая характеристика обследуемых, выявленные микроструктурные изменения отдельно для КСТ и мозолистого тела и корреляционный анализ с клиническими данными.

В четвертой главе автор анализирует и обсуждает полученные данные, сравнивает их с данными международных исследований, обосновывает положения, выносимые на защиту.

Выводы и практические рекомендации отражают суть полученных результатов, полностью соответствуют цели и задачам научной работы.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

По теме диссертации опубликовано 4 статьи в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Работа была апробирована на крупных всероссийских конференциях.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Филатова Алексея Сергеевича соответствует основным положениям диссертации, в нем отражены актуальность темы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, основные результаты, выводы и практические рекомендации.

При рецензировании диссертации не возникло принципиальных замечаний, но имеется ряд дискуссионных вопросов, на которых требуется ответ соискателя:

1. Почему в группе с рассеянным склерозом был выбран единственный тип - ремиттирующий тип течения рассеянного склероза? И какие описаны результаты применения диффузионного тензора при других типах течения рассеянного склероза по литературным данным?
2. Микрокровоизлияния хорошо выявлялись как «мелкие, округлые участки выпадения сигнала в режиме SWI, размером от 2 до 10 мм» и «встречались в белом веществе головного мозга от 5 до 30% случаев». Были ли сложности с постпроцессорной обработкой диффузионного тензора, полученной с помощью эхо-планарной импульсной последовательности у этих больных?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Филатова Алексея Сергеевича «Микроструктурные изменения вещества головного мозга в оценке тяжести клинических проявлений при заболеваниях ЦНС (клинико-нейровизуализационные сопоставления)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.24. –

Неврология и 3.1.25. – Лучевая диагностика, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи по изучению метрик тканевых моделей диффузии и новых методов анализа диффузионных данных, что имеет важное теоретическое и практическое значение для неврологии и лучевой диагностики.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости и достоверности результатов диссертационная работа Филатова Алексея Сергеевича полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Филатов Алексей Сергеевич, заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 3.1.24. – Неврология, 3.1.25. – Лучевая диагностика.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ:

Профессор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России доктор медицинских наук, профессор

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

Подпись д.м.н., профессора В.А. Фокина «ЗАВЕРЯЮ»
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазов»
доктор медицинских наук, профессор

В.А. Фокин

В.А. Фокин

Минздрава России,

Недошивин А.О.

«13» 09 2023 г.

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
Телефон: +7 (812) 702-37-22
e-mail: pmu@almazovcentre.ru; fokin_va@almazovcentre.ru
Сайт: www.almazovcentre.ru