

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева»

Минздрава России

Заслуженный деятель науки РФ

доктор медицинских наук, профессор

Незнамов Н.Г.

«» 2022г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы

**Ефимцева Александра Юрьевича**

**«КОМБИНИРОВАННАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ И  
МАШИННОЕ ОБУЧЕНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ  
ТЕЧЕНИЯ НЕКОТОРЫХ НЕОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И  
СОСТОЯНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА»**, представленной к защите на  
соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям:  
14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, 14.01.11 – нервные болезни

**Актуальность темы выполненной работы и ее связь с  
соответствующими отраслями науки и практической деятельности**

Диссертационное исследование Ефимцева Александра Юрьевича «Комбинированная магнитно-резонансная томография и машинное обучение в диагностике и прогнозировании течения некоторых неопухолевых заболеваний и состояний головного мозга» посвящено решению актуальной проблеме современной медицины – разработке проблемы диагностической, динамической и прогностической оценки функциональных и структурных изменений у пациентов с неопухолевыми заболеваниями головного мозга без видимых патологических изменений по данным традиционных методик нейровизуализации в корреляции с данными клинико-неврологических исследований.

На современном этапе развития к неопухолевым заболеваниям головного мозга относят достаточно широкий спектр заболеваний, для которых характерно как наличие каких-либо диффузных и очаговых изменений головного мозга по данным традиционных методов и методик нейровизуализации, так и полное их отсутствие. Особенно это вызывает интерес сточки зрения развития научно-исследовательского процесса.

При этом различные неопухолевые заболевания и особенно состояния объединяет наличие функциональных нарушений головного мозга при отсутствии видимых структурных изменений при применении различных методов нейровизуализации, в том числе методик МРТ. Важно подчеркнуть, что сведения о работе функциональных систем головного мозга при этих

заболеваниях и состояниях являются необходимыми для изучения особенностей звеньев патогенеза, локализации патологических нарушений, прогнозирования течения заболеваний.

Следует отметить, что научное, и особенно, клиническое применение методик МРТ в диагностике неопухолевых заболеваний и состояний головного мозга в настоящее время ограничено использованием стандартных импульсных последовательностей. Специальные методики, такие как МР-морфометрия, МР-трактография, функциональная (фМРТ) и диффузионная МРТ пока не получили широкого распространения в клинической практике. Поэтому в научном мире признается, что эти методики являются перспективными, поскольку позволяют получить данные о строении коннектома головного мозга в норме и при различной патологии.

Из вышеперечисленного следует сделать вывод, что диагностические возможности МРТ могут открыть новые пути, связывающие нейробиологию с различными заболеваниями и состояниями головного мозга. Кроме этого, данные, получаемые при применении специальных методик МРТ, в большинстве своем относятся к, так называемым, большим данным (bigdata) и требуют применения специального программного обеспечения. Поэтому, использование алгоритмов постпроцессингового анализа, включающих глубокое и машинное обучение является важным для правильной их интерпретации и возможности решения вопроса о внедрении в клиническую практику комбинированной МРТ.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению организации и перестройки функциональных связей головного мозга. При различных неопухолевых заболеваниях и патологических состояниях коннектом мозга человека характеризуется соответствующим строением, что позволяет в первую очередь изучить сам патологический процесс. С другой стороны, сложная индивидуальная структурно-функциональная организация мозга открывает возможность получения маркеров того или иного заболевания с помощью методик структурной функциональной МРТ.

Опубликованные результаты научных работ, посвященные диагностике изменений головного мозга у детей с ДЦП, являются неоднозначными и противоречивыми. При этом наибольшее количество современных публикаций посвящено изменениям организации рабочих сетей головного мозга. Некоторые авторы отмечают важность изучения структурного коннектома головного мозга у детей с ДЦП, связывая его реорганизацию как с моторными, так и когнитивными нарушениями. Однако, практически отсутствуют обобщенные данные по комплексным нейровизуализационным исследованиям пациентов с ДЦП, а также их корреляции с клинико-неврологическими изменениями.

При болезни Паркинсона основное внимание уделяется методике МР-морфометрии и МР-трактографии, поскольку их достоинствами является прижизненная неинвазивная оценка параметров коры и анатомических проводников головного мозга. Многие авторы высоко оценивают возможности этих методик в оценке нейродегенеративного процесса головного мозга. Кроме

того, у пациентов с когнитивными нарушениями по данным фМРТ в покое описывают некоторые изменения в функциональной коннективности, которые, вероятно, обусловлены патофизиологическими механизмами, включая дофаминергический и холинергический дефицит. Но следует отметить, что по ряду вопросов у авторов нет единого мнения, в том числе по корреляции изменений неврологического статуса и выявленных изменений головного мозга по данным МРТ.

Бессонница сопровождается повышением риска развития различных психических нарушений, аддиктивных расстройств, лекарственной зависимости. Публикации с результатами комплексных исследований при данной патологии в современной литературе отсутствуют.

В настоящее время исследование аддиктивных расстройств связано с применением фМРТ, том числе в покое, которая позволяет оценить определяющие особенности функционирования различных систем мозга, отвечающих за ту или иную сферу высшей интеллектуальной деятельности. Однако, имеются немногочисленные работы по изучению аддикций с использованием фМРТ в покое и практически полное отсутствие отечественных публикаций на эту тему. Особенно не освящен вопрос корреляции данных МРТ с неврологическими изменениями.

Следовательно, вопросы взаимосвязи и корреляции между клинической картиной и неврологической симптоматикой и структурными и функциональными изменениями головного мозга, выявляемыми при применении комплексной МРТ при любой неопухолевой патологии и состояниях, остаются сложными и до конца не решенными вопросами, что составляет данную проблему.

Диссертационное исследование имеет отчетливую научную связь с соответствующими отраслями медицины и практическую направленность.

Все вышеперечисленное свидетельствует об актуальности диссертационной работы Ефимцева А.Ю.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа Ефимцева А.Ю. представляет собой целенаправленное научное исследование, посвященное разработке функциональных и структурных изменений у пациентов с неопухолевыми заболеваниями головного мозга без видимых патологических изменений по данным традиционных методик нейровизуализации в корреляции с данными клиническо-неврологических исследований.

Научные положения, выводы и рекомендации базируются на большом клиническом материале.

В исследование были включены 412 пациентов, разделенных на группы: 1 группа – пациенты с ДЦП в поздней резидуальной стадии (42 ребенка); 2 группа – пациенты с болезнью Паркинсона (3 и 4 стадии по Хен/Яру) и синдромом паркинсонизма (165 больных); 3 группа – пациенты с нарушениями засыпания

и поддержания сна – 56 человек; 4 группа – пациенты с аддиктивными расстройствами (химические и нехимические аддикции) – 149 человек.

В исследование были включены 227 лиц контрольной группы из числа здоровых добровольцев для каждой из групп пациентов соответственно: 1 группа – 38 человек; 2 группа – 84; 3 группа – 48; 4 группа – 57 пациентов.

Научная новизна исследования заключается в том, что автором впервые изучена зависимость функциональных и структурных изменений головного мозга у пациентов исследуемых групп при применении специальных методик МРТ от особенностей клинических и неврологических проявлений, а также обобщена семиотика неопухолевых заболеваний и состояний по данным комбинированной МРТ.

Впервые в отечественной практике диссертантом разработаны нейровизуализационные маркеры для различных неопухолевых заболеваний головного мозга: снижение объема и толщины коры определенных отделов головного мозга, снижение или повышение функциональной коннективности как между отделами мозга, так и в рамках рабочих сетей покоя, изменение фракционной и количественной анизотропии, а также структурной коннективности (патент РФ № RU2743802 С9 от 05.05.2021 года).

Автором доказана высокая прогностическая значимость совокупности специальных методик МРТ и глубоких нейросетей с учётом клинико-нейровизуализационных сопоставлений.

В результате проведенного исследования выявлены особенности применения специальных методик МРТ у пациентов с некоторыми неопухолевыми заболеваниями и состояниями головного мозга: комбинация изменения объемных показателей вещества головного мозга (МР-морфометрия), степени выраженности изменений функциональной (фМРТ) и структурной коннективности (МР-трактометрия) у пациентов с ДЦП, болезнью Паркинсона и синдромом паркинсонизма, аддиктивными расстройствами и хронической инсомнией.

В работе автором доказана эффективность методов машинного обучения в выборе как конкретных признаков, характерных для той или иной патологии, так и комбинации данных признаков в совокупности с клинико-неврологической симптоматикой.

### **Обоснованность и достоверность научных положений и выводов**

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений, сформированных в диссертации, обусловлены тем, что работа выполнена на достаточно высоком методическом уровне, с четкими критериями включения и исключения, продуманным дизайном исследования.

В работе использованы современные методики МРТ, выполненные на сертифицированном оборудовании, представлен большой фактический материал и адекватные методы статистической обработки результатов, которые наглядно представлены в табличном и графическом форматах.

Название работы соответствует цели исследования, задачи грамотно и четко сформулированы, выводы логично вытекают из представленного материала и отвечают поставленным задачам. Научные положения, выносимые на защиту, адекватно отражают содержание работы и логично следуют из представленных данных. Достоверность полученных результатов подтверждается публикациями в рецензируемых журналах.

Автор принимал непосредственное участие в проведении научно-исследовательской работы на всех этапах от разработки идеи исследования и дизайна работы до статистического анализа, обсуждения и публикации результатов исследования.

Диссертант самостоятельно сформулировала цель и задачи работы, обосновал актуальность темы диссертационного исследования, собрал и проанализировал данные отечественной и зарубежной литературы. Автор лично выполнил комбинированную МРТ всем пациентам, проанализировал их результаты и самостоятельно провел статистическую обработку полученных данных, написал текст диссертации и автореферата.

### **Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов**

Полученные автором результаты имеют высокую значимость для науки и практической деятельности и подтверждены внедрением в клиническую практику комбинированной МРТ для диагностики неопухолевых заболеваний и состояний с использованием специальных методик МРТ (функциональная МРТ покоя, диффузионная МРТ) с учетом результатов клинико-неврологического обследования.

Практические рекомендации, предложенные автором, целесообразны к применению в отделениях лучевой диагностики, а также лечебных учреждениях, оказывающих специализированную медицинскую помощь данной категории пациентов с неопухолевыми заболеваниями и состояниями (специализированные неврологические стационары).

Основное содержание диссертации представлено в 39 научных работах, из них 25 – в изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК Министерства науки и высшего образования РФ. Получен патент «Способ определения универсальных индексов фракционной анизотропии неокортекса лобных и височных долей для ранней диагностики сосудистой деменции» патент РФ № RU2743802 С9; заявл. 29.07.2020 опубл. 05.05.2021. Бюл. №13 М., Патентное ведомство: Россия).

### **Структура и содержание работы**

Диссертация написана и оформлена в традиционном стиле в соответствии с ГОСТ Р7.0.11-2011 (Москва, Стандартинформ, 2012) и содержит все необходимые разделы (введение, обзор литературы, главу, представляющую материалы и методы исследования, основную часть, включающую результаты

собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, списки литературы и сокращений).

Диссертация изложена на 330 страницах машинописного текста (205 страниц аналитического текста), содержит 48 таблиц, иллюстрирована 25 рисунками. Библиографический указатель включает 98 отечественных и 338 иностранных источников.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы обоснованы, соответствуют поставленной цели и задачам, свидетельствуя о научно-обоснованных и доказанных положениях, выносимых на защиту. Совокупность полученных сведений можно квалифицировать, как решение важной научной проблемы, имеющей важное значение для лучевой диагностики и неврологии.

Автореферат диссертации полностью отражает основные наиболее важные положения диссертации, дает представление о проделанной работе, содержит в кратком виде всю необходимую информацию, характеризующую полученные в процессе исследования результаты, положения и выводы.

Основные положения диссертации представлены на ведущих отечественных, в том числе с зарубежным участием, научно-практических конференциях и съездах по актуальным вопросам лучевой диагностики. Опубликованные работы отражают основное содержание диссертации.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Основные положения диссертационной работы, ее результаты и выводы рекомендуется использовать в практической деятельности лечебных учреждений, оказывающих медицинскую помощь данной категории больным, а также в образовательной деятельности кафедр рентгенологии, лучевой диагностики, неврологии высших учебных медицинских заведений и национальных медицинских исследовательских центров.

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения магнитно-резонансной томографии лучевой диагностики, а также используются в образовательном процессе на кафедрах лучевой диагностики и медицинской визуализации, неврологии и психиатрии Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центра им. В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; тел. 8 (812) 702-37-30; e-mail: fmrc@almazovcentre.ru).

### **Замечания к работе**

Хотелось бы остановиться на ряде замечаний к работе:

1. До конца не ясен подход к объединению столь разных заболеваний головного мозга (ДЦП, нейродегенеративные заболевания), химических и нехимических аддикций, а также нарушений сна. Использованный диссертантом термин «неопухолевые» не является объединяющим для данных нозологий, а также

не объясняет выбор заболеваний с абсолютно различным этиопатогенезом и возрастной гетерогенностью.

2. Вызывают вопросы ряд терминов, использованных в работе: что подразумевает автор под понятием «состояния» головного мозга, указанным в заглавие диссертации? Кроме того, деление на опухолевые и неопухолевые заболевания головного мозга не является устоявшимся в нейронауках.

3. В цели работы и критериях включения указываются - "без грубых морфологических изменений". Однако, МРТ данные, полученные в ряде групп (ДЦП, нейродегенерации), указывают на наличие у них выраженных структурных изменений.

4. Грубой ошибкой является отнесение неврологических шкал для оценки моторных функций (шкалы GMFSC, FMS, шкала Берга, шкала Ашворта) к нейропсихологическому обследованию, что показывает непонимание автором использованных методик.

5. Приведённые литературные данные о классификации нехимических аддикций являются устаревшими. Патологическое влечение к азартным играм кодируется в МКБ-10 рубрике F63.0 Расстройства привычек и влечений. С 1 января 2022 года Всемирная организация здравоохранения присвоила игровой зависимости официальный статус болезни и внесла её в МКБ-11 как аддиктивное расстройство поведения.

6. В настоящее время выделяется 57 различных нарушений сна и остается неясным диагноз пациентов данной группы, а также его принадлежность к одной из 7 выделяемых категорий, согласно 3-версии Международной классификации расстройств сна (2014). По сути, описывается просто синдром. Не ясно, в рамках какого, каких заболеваний. Какие соматические заболевания, являющиеся причиной нарушения сна, исключались? Оценивался ли психический статус пациентов, так как депрессии, тревожные расстройства, эмоционально-лабильное расстройство являются одной из наиболее частых причин расстройства сна.

7. Диссертационная работа выполнена по 2-м специальностям, однако неврологический статус пациентов представлен недостаточно, что не позволяет составить полное клиническое представление об исследуемых группах.

8. Слишком затянут обзор литературы - занимает 77 страниц.

Возможно, акцент в работе надо было ставить на рассмотрении ряда неврологических заболеваний (например, рассмотренных Вами), как на своего рода вариантах коннектопатий не с локальным, а скорее диффузным поражением как серого, так и белого вещества.

Однако, принципиальных замечаний по диссертационной работе Ефимцева А.Ю. нет.

Имеющиеся недостатки в оформлении, орфографические ошибки и стилистические неточности не влияют на качество работы и выводы, вытекающие из нее.

Имеются дискуссионные вопросы, на которые хотелось бы получить от соискателя ответ:

1. В чем заключается принципиально новая методика проведения функциональной МРТ, МР морфометрии и МР трактографии (что указывается в теоретической и практической значимости исследования)?
2. Какие тесты на наличие эмоциональных нарушений использовались? Заявленные тесты MMSE и FAB не выявляют данных изменений.
3. Чем Вы объясняете наличие или отсутствие корреляционных связей, выявляемых при применении специальных методик МРТ и клинико-неврологических данных?
4. Вы использовали определенный метод машинного обучения и получили набор признаков для дифференциальной диагностики болезни Паркинсона и паркинсонических синдромов в рамках других нейродегенеративных заболеваний. Возможно ли использование этого метода для дифференциальной диагностики других нейродегенеративных заболеваний? можно ли использовать другие методы машинного обучения и повлияет ли это на конечный результат?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Ефимцева Александра Юрьевича «Комбинированная магнитно-резонансная томография и машинное обучение в диагностике и прогнозировании течения некоторых неопухолевых заболеваний и состояний головного мозга», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной проблемы – разработки семиотики структурных и функциональных изменений головного мозга у пациентов с некоторыми неопухолевыми заболеваниями и состояниями головного мозга с помощью комбинированной МРТ (МР-морфометрия, функциональная МРТ и МР-трактография) и машинного обучения, имеющей важное научно-практическое значение для развития лучевой диагностики и неврологии.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п. 8 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции постановления Правительства Российской Федерации «О внесении изменений в Положение о порядке присуждения ученых степеней» № 335 от 21 апреля 2016 года; № 1093 от 10 ноября 2017 года, № 1168 от 01 октября 2018 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия и 14.01.11 – нервные болезни.



Отзыв на диссертацию обсужден и одобрен на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 4 от «21» апреля 2022 года.

Заведующий рентгеновским отделением ФГБУ «НМИЦ НП им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, доктор медицинских наук (лучевая диагностика, лучевая терапия), профессор

Ананьева Наталия Исаевна

Руководитель Института нейropsychиатрии ФГБУ «НМИЦ НП им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, доктор медицинских наук (нервные болезни), главный научный сотрудник

Михайлов Владимир Алексеевич

Подписи д.м.н. Ананьевой Наталии Исаевны, д.м.н. Михайлова Владимира Алексеевича заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ НП им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Сорокин Михаил Юрьевич



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ НП им. В.М. Бехтерева» Минздрава России)

Адрес: 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3

тел. (812)670-02-20

e-mail: spbinstb@bekhterev.ru