

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Кротенковой Марины Викторовны на диссертацию Ефимцева Александра Юрьевича «**Комбинированная магнитно-резонансная томография и машинное обучение в диагностике и прогнозировании течения некоторых неопухолевых заболеваний и состояний головного мозга**», представленную к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия и 14.01.11 – нервные болезни.

### **Актуальность темы выполненной диссертации**

Неопухолевые заболевания головного мозга является условным устоявшимся понятием, которое в аспекте оценки данных нейровизуализации объединяет под собой такие патологические состояния, в основе которых не лежат опухолевое поражение ЦНС, инфекционные процессы и острая сосудистая патология.

К ним можно отнести широкий спектр патологии, для которой характерно как наличие каких-либо диффузных и очаговых изменений головного мозга по данным нейровизуализации, так и полное их отсутствие. Особый интерес с точки зрения лечебно-диагностического и научно-исследовательского процесса представляют заболевания, при которых по данным традиционных методов медицинской визуализации патологических изменений в веществе головного мозга не определяется, либо – они являются неспецифичными для исследуемой патологии. Равно как и при наличии органических изменений в головном мозге, например, при ДЦП или болезни Паркинсона, прогностическая значимость выявленных патологических изменений по данным традиционных методов лучевой диагностики — низкая.

Магнитно-резонансная томография является основным методом исследования головного мозга за счет высокого пространственного разрешения и высокой тканевой контрастности.

Методика функциональной МРТ позволяет определять не только функционально активные зоны в коре головного мозга (task-based фМРТ, с предъявлением стимула), но и функциональные связи между всеми отделами головного мозга (фМРТ в покое, коннектом). Такие данные можно использовать для оценки функционирования не только в норме, но и при различных патологических состояниях, а также полноценного сопоставления с данными клинико-неврологического обследования пациентов.

Диффузионная МРТ с методикой трактографии позволяет визуализировать проводящие пути головного мозга. С одной стороны, совокупное применение таких структурных и функциональных методик у пациента, например, с опухолью головного мозга позволяет

определить её отношение к проводящим путям и функционально-значимым зонам, что, например, вносит вклад в выбор правильной тактики хирургического вмешательства. А с другой стороны, исследование структурно-функционального коннектома на основе интегративной оценки может дать ценную информацию при изучении неопухолевой патологии головного мозга, в частности нейродегенеративных заболеваний, ДЦП, аддиктивных расстройств, нарушений засыпания и поддержания сна. С учетом данных, получаемых с помощью еще одной специальной методики (МР-морфометрии, которая позволяет провести количественную оценку объема всех структур головного мозга), диагностические возможности МРТ могут открыть новые пути, связывающие нейробиологию с вышеуказанными расстройствами и заболеваниями.

Однако, несмотря на определенные успехи в диагностике структурных и функциональных изменений головного мозга при различной патологии, результаты носят противоречивый характер.

На сегодняшний день объем информации, полученной в ходе научных исследований, проводимых в мире у пациентов с неопухолевыми заболеваниями головного мозга с использованием специальных методик МРТ, в частности, достаточно велик. Однако удельный вес выходных данных, которые можно было бы использовать в дифференциальной диагностике и прогнозировании этих заболеваний, настолько мал, что их практическое применение невозможно.

Кроме этого, данные, получаемые в ходе исследований с применением специальных методик, являются большими данными и требуют специализированного программного обеспечения для работы с ними. В этой связи, использование алгоритмов постпроцессинга, включающих глубокое и машинное обучение является критически важным для правильной их интерпретации и возможности решения вопроса о внедрении в клиническую практику комбинированной магнитно-резонансной томографии, включающей специальные методики: функциональную, диффузионную и морфометрическую МРТ.

Все вышеуказанное, включая отсутствие актуальных однозначных данных о структурных и функциональных изменениях головного мозга при неопухолевых заболеваниях головного мозга, позволяет сделать вывод, что актуальность темы диссертационного исследования Ефимцева А.Ю. не вызывает сомнений и обусловлена, прежде всего, объективными трудностями клинической диагностики, а также необходимостью создания и систематизации современной МР-семиотики структурных и функциональных изменений головного мозга при неопухолевых заболеваниях и состояниях головного мозга.



### Научная новизна диссертации

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертационной работы Ефимцева А.Ю. базируется на значительной репрезентативной выборке пациентов (n=412), а также применении современных методов исследования и постпроцессинговой обработки полученных данных с помощью специализированного программного обеспечения: FreeSurfer – для анализа толщины коры, объемов подкорковых структур головного мозга, плагина CONN – для анализа рабочих сетей покоя головного мозга, DSI Studio – в для обработки количественных данных, характеризующих проводящие пути головного мозга со статистическим анализом.

Автором самостоятельно проведена комплексная МРТ всем пациентам, а также лицам без данных неврологических заболеваний в анамнезе, с целью создания контрольных групп.

Изучена зависимость изменений, выявленных в головном мозге у пациентов каждой исследуемой группы от клинико-неврологических проявлений и обобщена семиотика данных комбинированной магнитно-резонансной томографии для неопухолевых заболеваний головного мозга

По данным МР-морфометрии, фМРТп, диффузионно-тензорной МРТ автором были выявлены особенности данных специальных методик магнитно-резонансной томографии у пациентов с неопухолевыми заболеваниями головного мозга, такие как: комбинация изменения объемных показателей вещества головного мозга, степень выраженности изменений функциональной коннективности и структурной коннективности у пациентов с ДЦП, болезнью Паркинсона и синдромом паркинсонизма, аддиктивными расстройствами и хронической бессонницей.

Впервые в отечественной практике разработаны нейровизуализационные и комплексные количественные маркеры для различных неопухолевых заболеваний головного мозга. К ним относятся: снижение объема и толщины коры определенных отделов головного мозга, изменение функциональной коннективности между определенными отделами и рабочими сетями головного мозга, изменение фракционной и количественной анизотропии, характеризующие в свою очередь структурную коннективность (данные показатели предложено использовать для характеристики и дифференцировки различных неопухолевых заболеваний головного мозга) (Патент РФ № RU2743802 С9 от 05.05.2021 года).

Доказана высокая прогностическая значимость совокупности специальных методик магнитно-резонансной томографии и нейронных сетей с учётом клинико-нейровизуализационных сопоставлений большого количества оцениваемых данных. Доказана эффективность конкретных методов машинного обучения в выборе как отдельных признаков, характерных для той или иной патологии (в основном, морфометрических), так и комбинации

данных признаков. Разработаны критерии прогнозирования развития осложнений болезни Паркинсона на развернутой стадии заболевания.

Результаты диссертационного исследования позволили сформулировать 7 выводов и 7 практических рекомендаций. Сформулированные автором выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам исследования и полностью отражают полученные результаты и логично вытекают из материала исследования.

Материалы диссертации изложены в 39 публикациях, 25 из которых в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. В данных публикациях отражены основные результаты диссертационного исследования, начиная от методики комбинированного магнитно-резонансного исследования и заканчивая применением современных статистических методов обработки полученных данных.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты, полученные в диссертации, имеют высокую теоретическую и практическую значимость и подтверждены внедрением в клиническую практику комплексной МРТ и в настоящее время используются в повседневной диагностической деятельности отделений лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Практическая значимость работы заключается во внедрении автором в практику алгоритма комбинированной МРТ с последующим постпроцессинговым анализом полученных данных с помощью которой возможно проведение оценки состояния вещества головного мозга с использованием как совокупности данных трёх специальных методик (функциональной, морфометрической и трактографической), так и каждой методики в отдельности для оценки локализации и выраженности изменений объема серого и белого вещества головного мозга, толщины коры у пациентов с неопухолевыми заболеваниями и состояниями головного мозга.

Разработаны рекомендации по алгоритму применения специальных методик магнитно-резонансной томографии в комплексном обследовании пациентов с неопухолевыми заболеваниями головного мозга для оценки состояния в динамике.

Отработаны практические рекомендации по применению алгоритмов машинного обучения и методов постпроцессингового анализа фМРТп, МР-морфометрии и МР-трактографии с целью повышения эффективности ее использования. Применение приложений CONN, FreeSurfer, DSI Studio позволяет оценить прогноз течения некоторых заболеваний (болезнь Паркинсона, синдром паркинсонизма), оценить терапевтический эффект (у детей с ДЦП в поздней резидуальной стадии).



Кроме этого, даны рекомендации по использованию специальных методик на МР-томографах с различной силой индукции магнитного поля и различными градиентными системами.

Обоснована социально-экономическая эффективность использования специальных методик магнитно-резонансной томографии и глубоких нейросетей в комплексном обследовании пациентов с неопухолевыми заболеваниями головного мозга.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации**

Диссертационная работа написана и оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011, и изложена на 330 страницах машинописного текста (из них аналитического текста – 205 страниц), состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 92 отечественных и 338 иностранных источников. Работа содержит 48 таблиц и 25 рисунков. Библиографический указатель включает 430 источников: 92 отечественных и 338 зарубежных.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на: X Международном конгрессе «Невский радиологический форум-2019» (СПб., 2019); XII Международном конгрессе «Невский радиологический форум-2021» (СПб., 2021); XV Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2021» (М., 2021); XIX Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (СПб., 2019); XXI Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (СПб., 2021); 11-м международном конгрессе биомедицинских инженерных систем и технологий BIOSTEC-2018 (Funchal, 2018); 13-м международном конгрессе биомедицинских инженерных систем и технологий BIOSTEC-2020 (2020, онлайн); Конгрессе российского общества рентгенологов и радиологов 2019 (М., 2019).

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании Проблемной комиссии по нейрохирургии и неврологии и кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (протокол №1-2022 от 19.01.2022 г.).

В целом диссертация характеризуется завершенностью, замечаний по оформлению нет.

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

Результаты исследования внедрены и применяются в практической деятельности отделения магнитно-резонансной томографии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; тел. 8 (812) 702-37-30; e-mail: [fmrc@almazovcentre.ru](mailto:fmrc@almazovcentre.ru)

Отдельные результаты и выводы диссертационной работы рекомендованы для внедрения в ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, тел. (812) 292-32-73, официальный сайт: <http://vmeda.mil.ru>, адрес электронной почты: [vmeda-na@mil.ru](mailto:vmeda-na@mil.ru).

Основные положения диссертации используются в образовательной деятельности на кафедре лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России при прохождении циклов профессиональной переподготовки кадров и повышения квалификации в системе непрерывного медицинского образования.

Содержание автореферата диссертации полностью соответствует положениям диссертации.

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

Имеются три дискуссионных вопроса, на которые хотелось бы получить от соискателя ответы:

1. Возможно ли выделение ключевого отдела или структур головного мозга, ответственного(ых) за формирование основных клинико-неврологических проявлений при любой из исследованных Вами патологий?
2. Какова воспроизводимость данных функциональной МРТ в покое? Зависит ли качество этих данных от силы индукции магнитного поля?
3. Возможно ли применение различных импульсных последовательностей, в том числе полученных на различных МР-томографах для обработки их с применением нейронных сетей и какие особенности могут возникнуть?

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней №842 от 24.09.2013 г.**

Обобщая вышеизложенное, можно заключить, что 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 по специальностям: 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия и 14.01.11 – нервные болезни, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема по разработке диагностических критериев структурных и функциональных изменений головного мозга при некоторых неопухолевых заболеваниях и



состояниях, имеющая важное научно-практическое значение по развитию современных методов лучевой диагностики и неврологии.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости данная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г №842 (с изменениями в редакции постановления Правительства РФ №723 от 30.07.2014г, №335 от 21.04.2016 г, № 650 от 29.05.2017 г, №1024 от 28.08.2017 г, №1168 от 01.10.2018 г), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук.

Автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия, 14.01.11 – нервные болезни.

**Официальный оппонент:**

Заведующий отделом лучевой диагностики

ФГБНУ «Научный центр неврологии»

Доктор медицинских наук

М.В. Кротенкова

Подпись М.В. Кротенковой заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ «Научный центр неврологии»

Кандидат медицинских наук



Д.В. Сергеев

**Сведения о лице, предоставившем отзыв**

Кротенкова Марина Викторовна

Тел. +7 916 381 64 77, e-mail: krotenkova\_mri@mail.ru

**Полное название организации**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии»

125367, РФ, Москва, Волоколамское ш., 80

Тел. 8 (495) 490-22-05

e-mail: in-ray@yandex.ru

06.06.2022