

Отзыв официального оппонента

на диссертацию Василькив Любовь Михайловны «Микроциркуляторные аспекты морфофункциональных изменений при демиелинизирующих заболеваниях поданным перфузионной магнтно-резонансной томографии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия»

Актуальность диссертационной работы обусловлена в первую очередь тем, что демиелинизирующие заболевания (аутоиммунные болезни, поражающие центральную нервную систему, в первую очередь за счет повреждения миелиновых оболочек), и в первую очередь - рассеянный склероз (РС), представляют собой социально значимое и достаточно распространенное и тяжелое заболевание — по ряду статистик во многих регионах попросту занимают одно из первых мест среди причин необратимой утраты трудоспособности молодых людей. В зависимости от характера иммунной реакции они могут течь относительно благоприятно, или составлять быструю и критическую опасность для всей судьбы пациента.

Наиболее информативным инструментальным методом диагностики демиелинизирующих заболеваний на сегодняшний день является МРТ с парамагнитным контрастным усилением. Нельзя не отметить, что классические работы по МР-томографии, обеспечившие возможность ранней диагностики этой крайне опасной патологии, были выполнены в Санкт-Петербурге школой Т.Н.Трофимовой в последнее двадцатилетие.

Однако, при анализе данных неврологического исследования и электрофизиологических методов исследования ЦНС сравнительно с МРТ головного мозга оказалось, что связь тяжести неврологических проявлений с объемом и количеством очагов демиелинизации неполна: МР-признаки обострения заболевания возникают в 5-10 раз чаще клинических проявлений. Поэтому патофизиологически обоснованные лучевые исследования характера демиелинизирующей патологии ЦНС крайне необходимы. И в первую очередь, с упором на то звено патогенеза РС, что генерализованная воспалительная реакция развивается в интактном по многим существующим критериям белом и сером веществе, с латентной инфильтрацией лимфоцитов, формированием периваскулярного воспаления и активацией микроглии, а затем уже и к изменениям сосудов мелкого калибра, и - перфузии головного мозга.

Оценка церебрального кровотока, в первую очередь средствами перфузионной МРТ микроциркулятоном уровне, и клинико-нейровизуализационных корреляций обоснованно могла бы определить патогенетическое значение изменений кровотока в веществе головного

и спинного мозга на различных этапах демиелинизирующего процесса. Единичные исследования на эту тему есть, но не сформулирована единая модель, описывающая изменения перфузии при РС и ассоциированных синдромах; отсутствуют данные об изменениях перфузии при конверсии клинически (КИС) и радиологически (РИС) изолированных синдромов в клинически манифестный - установленный РС, а также рецидивирующего-ремиттирующего РС во вторично прогрессирующий.

Поэтому совершенно обоснованна и логичная сформулированная в данной диссертации **цель работы:**

Изучить морфофункциональные изменения в сером и белом веществе головного мозга при демиелинизирующем поражении на примере рассеянного склероза и клинически изолированного синдрома по данным перфузионной магнитно-резонансной томографии.

Цель последовательно раскрыта в задачах работы. Первая из них проводит сравнительную оценку количественных перфузионных характеристик в «визуально неповрежденном» белом и сером веществе полушарий головного мозга у пациентов с клинически изолированным синдромом, с рассеянным склерозом с рецидивирующим-ремиттирующим и вторично-прогрессирующим течением. Во второй осуществляется сравнительное изучение количественных характеристик перфузии в очагах демиелинизации и «визуально неповрежденном» белом веществе полушарий головного мозга у пациентов с клинически изолированным синдромом, с рассеянным склерозом с рецидивирующим-ремиттирующим и вторично-прогрессирующим течением. И наконец, в третьей исследуются корреляционные связи между изменением перфузии по используемой соискательницей методике, и показателями современного метода изучения нарушений проводимости - диффузионно-тензорной МРТ, для уточнения механизмов патогенеза заболевания.

Сразу отмечу здесь, что выводы прямо и однозначно соответствуют поставленным задачам. Из них все же важнейшим представляется второй — что изменение перфузии в очагах демиелинизации является динамическим процессом, характеризующимся на начальных этапах выраженным повышением регионарного мозгового кровотока и мозгового кровенаполнения в «активных» очагах демиелинизации, с последующим достоверным снижением кровотока и кровенаполнения по мере повреждения ткани. Поэтому перфузионная МРТ является чувствительным методом диагностики воспалительных изменений и поэтому, может быть использована для ранней диагностики острых очаговых воспалительных изменений, лежащих в основе рецидивов и новых поражений.

Диссертация написана в классическом стиле, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, результатов, их анализа и обсуждения, выводов,

практических рекомендаций, списка литературы, детальных и полезных приложений, вобщей сумме на 132 страницах машинописного текста, хорошо иллюстрирована, я насчитал 20 различных хорошо продуманных и к месту изображений. Список литературы содержит 137 источников (10 – русскоязычных и 127 – англоязычных).

Научная новизна диссертации в том, что было выполнено длительное проспективное наблюдение за МР-томографическими изменениями в головном мозге, происходящими в процессе появления и активации очаговых изменений с оценкой изменений перфузии в веществе головного мозга и в очагах демиелинизации у пациентов с различной тяжести и форм РС, с ретроспективным анализом локальных изменений перфузии, предшествующих морфологическим изменениям. Впервые проведена качественная и количественная оценка состояния микроциркуляции в веществе головного мозга при конверсии КИС и клинически достоверного рассеянного склероза. Впервые комплексно оценена перфузия как в «визуально неповрежденном» белом веществе полушарий головного мозга, так и в сером веществе головного мозга, а также в очагах демиелинизации пациентов с различными вариантами течения РС. Впервые проведена оценка связи между показателями перфузионной и диффузионно-тензорной МРТ в различных отделах мозолистого тела у пациентов с КИС, с различными формами РС, для уточнения механизмов патогенеза заболевания. По уровню и значимости полученных результатов данная работа далеко превосходит обычные кандидатские диссертации.

Практическая значимость диссертации в том, что полученные в результате исследования результаты не только дополняют и углубляют понимание закономерностей развития патологических изменений как в очагах демиелинизации, так и в «визуально неповрежденном» белом и сером веществе головного мозга, но и позволяют определять критерии изменений перфузии при конверсии КИС в клинически достоверных рассеянный склероз, а также перехода рассеянного склероза с ремиттирующим-рецидивирующим течением в рассеянный склероз с вторично прогрессирующим течением.

Полученные данные могут использоваться в клинической и инструментальной диагностике для мониторинга активности заболевания и, возможно, ответа на иммуномодулирующую, противовоспалительную или даже антиангиогенную терапию, прогнозирование различных аспектов клинической динамики РС, конверсии, а также позволяет повысить эффективность диагностики демиелинизирующих заболеваний на ранних этапах и возможно, даже - в будущем – в качестве метода скрининга риска и ранних стадий РС.

В практических рекомендациях диссертации все эти аспекты доведены до уровня

детальных указаний к конкретным повседневным практическим действиям врача — лучевого диагноста МР-томографии.

Методический уровень работы не вызывает сомнений. Используются самые современные методики МР-томографической динамической перфузионной томографии, с помощью МР-томографов 1,5 Т и 3,0 Т, группы пациентов статистически многочисленны и сформированы соответственно поставленным задачам. Программное обеспечение, использованное для расчета показателей кровообращения головного мозга по данным перфузионной МР-томографии, надежно, результаты воспроизводимы и не вызывают методических сомнений. Статистические методы обработки адекватны и применены сообразно первичным данным и задачам, соответствуют самым современным требованиям.

Положения, выносимые на защиту, не подменяют собой выводы и практические рекомендации, а на новом, высоком концептуальном уровне обобщают их. Наиболее принципиальным, имеющим фундаментальное значение, является первое — о том, что уже в «визуально неповрежденном» белом и сером веществе головного мозга при рассеянном склерозе, независимо от клинического подтипа, с ранних этапов заболевания наблюдается диффузная гипоперфузия, причем степень выраженности данных изменений нарастает с прогрессированием заболевания.

Это ставит в отечественном здравоохранении общемедицинскую задачу исследования кровотока головного мозга в самых широких популяциях, фактически в перспективе исследование кровотока головного мозга должно вероятно стать в неврологии тем, чем в пульмонологии является флюорография и скрининг — КТ.

Соответствие диссертационной работы заявленной специальности полная, диссертация безусловно соответствует представленному в документах ВАК паспорту специальности 14.01.13 — лучевая диагностика и лучевая терапия.

Результаты работы внедрены в практику здравоохранения — Международного томографического центра и здравоохранения Новосибирска, учебный процесс НИ НГУ. Все существенные результаты представлены, в научных журналах — всего 25 печатных научных работ, а именно 18 тезисов и 7 статей, из них 5 в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Перечнем ВАК для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Опубликованность результатов вполне достаточная, автор своими публикациями и лично — выступлениями на ведущих конференциях и конгрессах знакома всем, кто занимается вопросами МР-томографических исследований, и — шире — лучевых исследований в неврологии, вопросами инфекционных и демиелинизирующих заболеваниях нервной системы.

Не могу не сделать замечания об излишней скромности — следовало бы отразить тот факт, что диссертант удостоена Премии им Проф. Соколова, присуждаемой лучшим отечественным молодым лучевым диагностам.

Принципиальных замечаний у меня нет. Всего две найденные и устраненные уже опечатки исправлены рабочим порядком и не заслуживают обсуждения и критики. Однако у меня есть два вопроса, которые скорее вызваны высокой практической значимостью патологии и важностью всего спектра исследований у пациентов с демиелинизацией, и в первую очередь — с РС.

Первый из них — является ли перфузионная МР-томография головного мозга исключительным и единственным методом выявления расстройств микроциркуляции ЦНС при рассеянном склерозе, или все же возможна экстраполяция полученных в настоящей работе результатов и на практику перфузионной СРКТ головного мозга, и на результаты перфузионных ОФЭКТ и ПЭТ исследований головного мозга? Это важно, поскольку многие пациенты проходят данные исследования по тем или иным показаниям, и критерии ранней диагностики крайне важны.

Второй — насколько возможно использовать предложенные Вами диагностические критерии и сформулированные перфузионно — микроциркуляторные МР-томографические синдромы при РС и других демиелинизирующих заболеваниях использовать в качестве показаний к ранней активной иммуносупрессорной терапии и критериев эффективности такого (или возможного в будущем иного) лечения? На какие показатели и методики опираться практику в первую очередь?

Однако представленные вопросы являются ни в коем случае не сомнением в полноте работы, а скорее отражением ее высокой значимости и необходимости дальнейшего и быстрого, активного продолжения и внедрения результатов и практических рекомендаций в клинику — лучевую практику неврологических исследований при РС и демиелинизирующих синдромах самым широким образом.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Василькив Любовь Михайловны «Микроциркуляторные аспекты морфофункциональных изменений при демиелинизирующих заболеваниях поданным перфузионной магнито-резонансной томографии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия», полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, с изменениями постановления

Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, содержит решение важнейшей народнохозяйственной и научной медицинской задачи - изучения морфофункциональных изменений в сером и белом веществе головного мозга при демиелинизирующем поражении на примере рассеянного склероза и клинически изолированного синдрома по данным перфузионной магнитно-резонансной томографии. В диссертации изложены новые научно обоснованные научно-клинические решения и разработки, имеющие существенное значение для развития страны. Сама автор безусловно заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – «лучевая диагностика, лучевая терапия».

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор
Заведующий отделением
рентгеновских и томографических
методов диагностики Научно-
исследовательского института
кардиологии Федерального
государственного бюджетного
научного учреждения «Томский
национальный исследовательский
медицинский центр Российской
академии наук» (Томский НИМЦ)
«лучевая диагностика, лучевая
терапия – 14.01.13»



Усов Владимир Юрьевич

634012 Томск-12, ул.Киевская 111А,
НИИ кардиологии Томского НИМЦ
Тел.: 8-903 9512676, 8 382 2 554374
e-mail: ussov1962@yandex.ru www.cardio-tomsk.ru

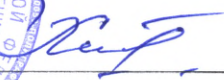
Подпись

Усова В.Ю.

заверяю.

Ученый секретарь Томского НИМЦ
кандидат биологических наук
Ирина Юрьевна Хитринская




подпись

дата