

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук профессора Ключевой Елены Георгиевны на диссертацию 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 (3.1.25 – лучевая диагностика), 14.01.11 – нервные болезни (3.1.24 – неврология)

Актуальность темы исследования

Неопухолевые заболевания головного мозга – это большой разнопрофильный раздел неврологии. В данной диссертационной работе рассматривались такие заболевания как детский церебральный паралич, болезнь Паркинсона и синдромы паркинсонизма, инсомния (нарушения засыпания и поддержания сна), патологические состояния - аддиктивные расстройства (химические и нехимические зависимости). На сегодняшний день подтверждение диагноза заболеваний головного мозга невозможно без нейровизуализационного исследования. Выбор данных заболеваний и состояний для научного анализа был обусловлен тем, что при применении традиционных методов нейровизуализации могут быть получены общие признаки, не характеризующие особенности того или иного заболевания. Кроме того, по данным некоторых современных авторов, при этих заболеваниях и состояниях структурные изменения могут не выявляться вовсе. При указанных заболеваниях и патологических состояниях могут наблюдаться различные функциональные нарушения между областями и структурами головного мозга. Данные функциональные изменения могут быть выявлены при применении специальных методик МРТ. Следует подчеркнуть, что сведения о работе функциональных систем головного мозга при этих заболеваниях и состояниях являются необходимыми для изучения особенностей звеньев патогенеза, локализации патологических нарушений и прогнозирования течения заболеваний.

С точки зрения специальности 14.01.11 – нервные болезни (3.1.24 – неврология), актуальность темы данной диссертации обусловлена тем, что в настоящее время практически не изучены вопросы взаимосвязи и корреляции между клинической картиной, неврологической симптоматикой и изменениями головного мозга, выявляемыми при применении МРТ при неопухолевых заболеваниях и состояниях.

На современном этапе развития, как в неврологии, так и лучевой диагностики, 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 изучить сам патологический процесс. При этом, сложная индивидуальная структурно-функциональная организация головного мозга открывает возможность определения различных маркеров того или иного заболевания путем применения современных методик структурной и функциональной МРТ.

Следует также отметить, что не оценена прогностическая значимость специальных методик МРТ и глубоких нейросетей с учётом клинико-нейровизуализационных сопоставлений, что также обуславливает актуальность данного исследования.

Таким образом, новые возможности использования МРТ с учётом клинико-неврологических особенностей могут открыть новые пути, связывающие нейробиологию с различными заболеваниями и состояниями головного мозга. Применение 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.

Актуальность диссертации конкретно для неопухолевых заболеваний и состояний обусловлена не разработанностью различных вопросов. Так, практически отсутствуют обобщенные данные по комплексным нейровизуализационным исследованиям пациентов с ДЦП, и их корреляции с клинико-неврологическими изменениями. При болезни Паркинсона и синдромах паркинсонизма по ряду вопросов у современных ученых нет единого мнения по корреляции изменений неврологического статуса и

выявленных изменений головного мозга по данным МРТ. Практически отсутствуют публикации с результатами комплексных исследований и неврологических изменений при нарушениях сна. В настоящее время имеются немногочисленные работы по изучению аддикций с использованием функциональной МРТ в покое и практически полное отсутствие отечественных публикаций на эту тему. Особенно не освящён вопрос корреляции данных МРТ с неврологическими изменениями.

Все вышеперечисленное свидетельствует об актуальности диссертации Ефимцева Александра Юрьевича.

Степень обоснованности и достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации, обусловлены тем, что работа выполнена на высоком методическом уровне, с чёткими критериями включения и исключения, рациональным дизайном исследования.

Основу данного исследования составляет достаточный объём клинического материала – 412 пациентов, разделённых на 4 группы (пациенты с ДЦП. Болезнью Паркинсона и синдромом паркинсонизма, с нарушением засыпания и поддержания сна, с аддиктивными расстройствами) и 227 лиц контрольной группы, результаты которого прошли тщательный всесторонний анализ.

Клинико-неврологическое обследование пациентов проводилось по стандартному протоколу до проведения комбинированной МРТ. В зависимости от характера патологии неврологического профиля автором были использованы современные шкалы: в оценке стадий болезни Паркинсона: шкала Хен и Яра; оценки ходьбы и равновесия (GABS, шкала Берга); оценки нарушений сна: шкала Эпворса, полисомнография; для выявления нарушений опорно-двигательной системы: шкалы GMFSC, FMS, шкала Ашворта; оценке когнитивных функций: MMSE, FAB; депрессии: опросник Бэка.

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

Научные положения, выносимые на защиту, адекватно отражают содержание работы и логично следуют из представленных данных.

Научная новизна исследования, полученных данных, выводов и рекомендаций

Ефимцевым А.Ю. впервые изучена зависимость функциональных и структурных изменений головного мозга у пациентов с неопухолевыми заболеваниями и состояниями при применении специальных методик МРТ в сопоставлении с особенностью клинических проявлений и неврологической симптоматики. Автором доказано, что в формировании клинических проявлений у пациентов с нарушением засыпания и поддержания сна особое значение имеют функциональные нарушения межполушарных взаимодействий (снижение коннективности между средней затылочной извилиной, задними отделами средней височной извилины, предклиньем и лингвальной извилиной). Результаты МР-морфометрии у пациентов с болезнью Паркинсона, осложнённой деменцией, показали значительное «повреждение» различных участков коры головного мозга. Причём данные изменения были обнаружены в обоих полушариях головного мозга с преобладающей выраженностью в структурах лобных и височных долей. Это коррелирует с клинической картиной данного заболевания, при котором когнитивная дисфункция дебютирует нарушением регуляторных функций, что подтверждается снижением показателей по шкале лобной дисфункции с учетом относительной стабильности или небольшого снижения по шкале MMSE.

Ведущими изменениями у пациентов с нехимическими аддикциями являются снижение функциональной коннективности с разобщением работы сетей покоя головного мозга, а при химических аддикциях отмечается

снижение количественных показателей белого вещества и атрофические изменения вещества головного мозга, преимущественно лобных долей.

Клинико-нейровизуализационный анализ позволил диссертанту доказать высокую прогностическую значимость совокупности специальных методик МРТ и глубоких нейросетей с учётом клинико-нейровизуализационных сопоставлений.

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. Полученные результаты расширяют патогенетические особенности изучаемого заболевания головного мозга.

А.Ю. Ефимцевым 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.

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

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании теоретического обоснования и практического применения различных методик МРТ с учетом клинико-неврологических данных получены новые данные по выявлению функциональных изменений при различных неопухолевых заболеваниях и состояниях головного мозга.

В результате выполненной работы разработаны новые методики проведения функциональной МРТ в покое, МР-морфометрии и МР-трактографии у пациентов с неопухолевыми заболеваниями и состояниями головного мозга. Определены особенности изменения объёмных показателей головного мозга, а также количественных показателей, характеризующих состояние белого вещества головного мозга при таких заболеваниях как ДЦП,

аддиктивные расстройства, болезнь Паркинсона, синдром паркинсонизма, хроническая бессонница.

Апробация работы

Основные результаты работы доложены и обсуждены на: X Международном конгрессе «Невский радиологический форум-2019» (Санкт-Петербург, 2019); XIX Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2019); XXI Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 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 (Москва, 2019); XII Международном конгрессе «Невский радиологический форум-2021» (Санкт-Петербург, 2021); XV Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2021» (Москва, 2021);

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» Минздрава России (протокол №1-2022 от 19.01.2022 г.).

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 Р 7.0.11-2011 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.

Во введении автором обоснована актуальность исследования, определены цель и задачи, представлены сведения о научной новизне и практической значимости, основные положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования и публикации. Положения, выносимые на защиту, согласуются с целью и задачами исследования.

По каждой главе и работе в целом сделаны четкие выводы.

Всего лично автором обследованы 412 пациентов: 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.

Контрольную группу составили 227 здоровых добровольцев для каждой из групп пациентов соответственно: 1 группа – 38 человек; 2 группа – 84; 3 группа – 48; 4 группа – 57 пациентов.

Обсуждение и заключение диссертации отражают результаты проведенного исследования.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, соответствуют цели и задачам исследования.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями ВАК Министерства науки и высшего образования РФ и полностью отражает основные положения диссертации.

При оппонировании диссертации Ефимцева А.Ю. замечаний, носящих принципиальный характер не возникло. В работе содержатся единичные стилистически и технические, в том числе грамматические погрешности, не

влияющие на высокую оценку диссертационного исследования.

В процессе рецензирования возникли следующие дискуссионные вопросы:

1. Возможно ли применение методики функциональной МРТ в покое для индивидуальной оценки состояния головного мозга у пациентов с неопухолевыми заболеваниями и в чем особенность её применения и интерпретации результатов?

2. Какой характер структурных изменений головного мозга делает невозможным применение предлагаемых Вами специальных методик в отдельности, либо в их совокупности?

3. Было ли отражено нарушение познавательной деятельности и когнитивных функций у детей с ДЦП в данных, полученных с помощью специальных методик МРТ, использованных Вами?

4. Для болезни Паркинсона, синдрома паркинсонизма характерно наличие моторных и не моторных симптомов, разнообразная клиническая симптоматика. На Ваш взгляд, насколько эффективна для дифференциальной диагностики использованная Вами система классификации на основе машинного обучения в сравнении с набором тестов, применяемых в неврологической практике?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Ефимцева Александра Юрьевича на тему: «Комбинированная магнитно-резонансная томография и машинное обучение в диагностике и прогнозировании течения некоторых неопухолевых заболеваний и состояний головного мозга», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.13 — лучевая диагностика, лучевая терапия (3.1.25 — лучевая диагностика), 14.01.11 — нервные болезни (3.1.24 — неврология) является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема по разработке функциональных и структурных изменений у пациентов с неопухолевыми заболеваниями и состояниями головного мозга по данным специальных методик МРТ в корреляции с клинико-неврологическими данными, имеющая важное научно-практическое значение, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие лучевой диагностики и неврологии.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п. 9 «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 Ефимцев Александр Юрьевич заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (3.1.25 – Лучевая диагностика), 14.01.11 – Нервные болезни (3.1.24 – Неврология).

Официальный оппонент

Профессор кафедры неврологии имени академика С.Н. Давиденкова
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

11 мая 2022 г.

Ключева Е.Г.

АДРЕС:

191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41

Телефон: (812) 303 50 00

www.szgmu.ru

E.mail: rectorat@szgmu.ru

Подпись Ключевой Е.Г. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент

Трофимов Е.А.

