

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Кремневой Елены Игоревны на диссертацию Богомяковой Ольги Борисовны «Магнитно-резонансная томография в морфо-функциональной оценке нарушений ликвородинамики головного мозга и краиновертебральной области» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.25 – Лучевая диагностика.

Актуальность темы диссертации

Диссертация Богомяковой Ольги Борисовны посвящена оптимизации диагностики морфо-функциональных изменений и особенностей ликвородинамики головного мозга и краиновертебральной области у пациентов с различными формами хронической гидроцефалии и отдельными аномалиями краиновертебрального перехода с формированием научно-диагностического подхода к оценке жидкого сред центральной нервной системы.

Актуальность исследования обусловлена широкой распространенностью патологических состояний, сопровождающихся нарушениями ликвородинамики. Такие изменения, как аномалии краиновертебрального перехода, вентрикуломегалия, сообщающаяся гидроцефалия, расширение субарахноидальных пространств могут быть отнесены к патологическим состояниям ликворной системы, а неспецифическая клиническая картина, отсутствие патогномоничных нейровизуализационных изменений, либо сочетание признаков нескольких патологических состояний обуславливают трудности их диагностики. Например, нормотензивная гидроцефалия, может быть диагностирована как нейродегенеративное заболевание, а сообщающаяся гидроцефалия вызывает сложности в дифференциальной диагностике с заместительным расширением ликворных пространств. Дискутабельным остается вопрос о вкладе особенностей строения краиновертебральной области в формирование ликвородинамических нарушений, а также о сопутствующих гемодинамических изменениях.

Также, эти изменения могут быть компенсированными или индивидуальным вариантом развития, что затрудняет их интерпретацию и вклад в клиническую картину, а соответственно, затрудняет определение показаний к проведению инвазивных тестов и выбору оптимальных (консервативных и хирургических) методов лечения.

Распространенность расстройств ликвородинамики, трудности их диагностики, недостаточное понимание механизмов патогенеза, а также их вклада в клиническую симптоматику, делают данную область исследований актуальной как в фундаментальном, так и в практическом плане.

Широкое внедрение в клиническую практику магнитно-резонансной томографии позволило достичь существенного прогресса в изучении ликворной системы, поскольку данный метод позволяет проводить подробную нейровизуализацию, а также неинвазивную функциональную оценку. Однако до настоящего времени не решенными являются многие задачи: данные о показателях гемо- и ликвородинамики разрознены и, местами, противоречивы; их изменение в условиях патологии до конца не определено; основной акцент в исследованиях смещен на отдельные нозологии (нормотензивная гидроцефалия и аномалия Киари), отсутствует информации о характере ликвородинамических изменений при таких состояниях, как сообщающаяся гидроцефалия, вентрикуломегалия, нарушения строения краиновертебрального перехода. Кроме того, нерешенной остается задача неинвазивной оценки интракраниальных объемных взаимодействий и внутричерепного давления, а также движения жидкого сред центральной нервной системы на уровне паренхимы. Это обуславливает высокую актуальность развития подходов математического моделирования.

Таким образом, тема диссертационного исследования Богомяковой Ольги Борисовны является несомненно актуальной.

Научная новизна и практическая значимость результатов исследований

Диссидентом предложен новый научно-методологический подход, позволяющий провести комплексную (артериальное, венозное русло, ликворная система) количественную оценку гемо- и ликвородинамики, включающий алгоритм постпроцессорной обработки количественных характеристик.

Автором впервые проведен многоуровневый анализ количественных характеристик гемо- и ликвородинамики у пациентов с длительно существующей вентрикуломегалией, сообщающейся и нормотензивной гидроцефалией. В работе определены различия объемно-скоростных показателей гемо- и ликвородинамики между пациентами с сообщающейся (в том числе – нормотензивной) гидроцефалией и атрофической вентрикуломегалией. Установлено и подтверждено наличие ликвородинамических нарушений у пациентов с умеренно выраженным аномалиями развития краиновертебрального перехода и задней черепной ямки.

Автором проведена модификация методики 4-х мерной фазово-контрастной МРТ для оценки и моделирования потока цереброспинальной жидкости. Представлен подход к моделированию параметров гидродинамики на основании математического анализа с использованием геометрической модели головного мозга реальных добровольцев, подтверждающий предполагаемые механизмы патогенеза при развитии патологических состояний, сопровождающихся ликвородинамическими нарушениями.

Практическая значимость обусловлена тем, что результаты, полученные на основании морфометрических измерений ликворной системы, краинометрических измерений и количественной оценки параметров гемо- и ликвородинамики в группах пациентов с гидроцефалией, вентрикуломегалией и аномалиями строения краиновертебрального перехода показали высокую диагностическую информативность МРТ для оценки состояния ликворной системы, что влияет на маршрутизацию и тактику ведения пациентов. Особенно перспективной представляется четвертая практическая рекомендация, что расширение желудочков головного мозга в сочетании с увеличением объемного потока ЦСЖ на уровне водопровода мозга более 5-6 мл/мин и уменьшением венозного оттока по прямому венозному синусу менее 70-80 мл/мин может являться дополнительным диагностическим критерием формирования/декомпенсации хронической сообщающейся гидроцефалии, а также показанием к консультации нейрохирурга для решения вопроса о проведении инвазивных тестов.

С использованием подходов математического моделирования показана возможность прогнозировать течение патологических расстройств при модификации параметров модели. Применение подобного подхода может существенно расширить возможности персонализированной медицины и предоперационной оценки нарушений ликвородинамики.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Диссертационная работа основана на результатах МР-исследований 265 пациентов, 211 из которых обследованы с выполнением количественной оценки ликвородинамики. Лично автором проанализированы результаты лучевой диагностики, проведена их постобработка и анализ Объем собранного материала, научный, статистический анализы полученных данных, определяют достоверность результатов проделанной работы.

В диссертационной работе автором проведен многоуровневый анализ количественных характеристик гемо- и ликвородинамики у пациентов с вентрикуломегалией, сообщающейся и нормотензивной гидроцефалией, умеренно выраженными аномалиями краиновертебральной области, оптимизирован протокол обследования пациентов с расстройствами ликвородинамики, установлены статистически значимые изменения количественных показателей в группах пациентов, а также отдельных показателей, отражающих артериально-венозно-ликворное взаимодействие.

На основании подходов математического моделирования с использованием геометрической модели головного мозга добровольцев установлен наибольший вклад

паренхиматозного артериально-ликворного и ликворно-венозного компонентов на деформацию стенок желудочков головного мозга, а также показана возможность прогнозировать течение патологических расстройств при модификации параметров модели.

Сформулированные по результатам исследования практические рекомендации логичны, соответствуют этическим нормам и могут быть внедрены в работу отделений лучевой диагностики, оснащенных высокопольными магнитно-резонансными томографами.

По теме диссертации автором опубликовано 20 полнотекстовых печатных научных работ, из них – 13 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Перечнем ВАК Министерства науки и высшего образования России, 7 статей – в рецензируемых научных журналах по смежным специальностям.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на: Невском Радиологическом Форуме (СПб., 2018, 2019, 2024); Congress of European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology (Роттердам, Нидерланды, 2019; online, 2020, 2021); Съезде специалистов по лучевой диагностике и лучевой терапии Сибирского федерального округа (Кемерово, 2020; Новосибирск, 2022, Кемерово, 2024); Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и лучевых терапевтов "Радиология" (М., 2016, 2019, 2021, 2022, 2023); конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (М., 2020; СПб., 2023).

Результаты диссертационного исследования используются в работе лаборатории «МРТ технологии» ФГБУН Института «Международный томографический центр» СО РАН (63090, г. Новосибирск, ул. Институтская За; тел. +7(383) 333-14-48; e-mail: mrt@tomo.nsc.ru), научно-исследовательского отдела лучевых и инструментальных методов диагностики ФГБУ «НМИЦ им. Академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская 15; тел. +7 (383) 347–60–99; e-mail: mail@meshalkin.ru), лаборатории лучевых методов диагностики и отделении лучевой диагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбаша, стр. 6; тел. 8(3842) 643-308; e-mail: reception@kemkardio.ru), отделении лучевой диагностики ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава РФ (630087, г. Новосибирск, ул. Немировича Данченко, 132/1; тел. +7 (383) 349 83 00; e-mail: info@neuronsk.ru), рентгенологическом отделении стационара ГБУЗ НСО ГКБ №1 (630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 6; тел. +7 (383) 226-16-85).

Результаты исследования также внедрены в учебный процесс факультета медицины и психологии В. Зельмана, а также Центра постдипломного образования ИММТ ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (630090, Новосибирская область, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2; тел. 8 (383) 363-42-93; e-mail: cpmo@nsu.ru).

Автором пройдены все этапы экспертной оценки оригинальности научной работы, включая проверку в системе «Антиплагиат».

Выводы и задачи соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 315 страницах машинописного текста, состоит из введения, главы - обзора литературы, главы с описанием включенных в исследование пациентов и методов исследования, глав с последовательным изложением всего объема фактических результатов исследования, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы (включает 385 источников: 101 отечественных, 284 иностранных) и сокращений, приложения. Работа иллюстрирована 6 клиническими примерами, 75 рисунками и 39 таблицами, которые являются информативным иллюстративным материалом.

Во введении отражена актуальность темы исследования, степень ее разработанности на момент подготовки научной работы. Цель работы сформулирована в соответствии с устоявшимися принципами, применяемыми в лучевой диагностике. Задачи исследования соответствуют поставленной цели. Научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту, соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Первая глава представляет собой обзор литературы по теме исследования и обосновывает необходимость проведения данной работы, рассматривает анатомические и физиологические предпосылки нарушений ликвородинамики, производит оценку лучевых методов исследования в визуализации ликворной системы. Автором проведена оценка распространенности патологических расстройств, сопровождающихся нарушениями ликвородинамики, причины их возникновения и спорные вопросы механизмов патогенеза и дифференциальной диагностики. Проанализированы современные возможности и аспекты применения магнитно-резонансной томографии в оценке ликвородинамических нарушений. представлена неоднозначность имеющихся научных результатов, обосновывающая необходимость и целесообразность проведенного исследования.

Отдельно следует отметить, насколько в литобзоре хорошо освещены современные концепции и пробелы в плане физиологии ликвородинамики, и в целом данный литобзор приятно читать: все материалы по делу, коротко, но с разносторонним освещением того или иного раздела. Особенно ценен фрагмент, где собраны количественные нормативные показатели и описание всех расчетных формул/параметров.

Автором для анализа было использовано 385 литературных источников, из них 101 отечественных и 284 зарубежных авторов.

Вторая глава содержит подробное описание дизайна исследования, клинического материала и используемых методов диагностики. Всего в исследование было включено 140 пациентов с увеличением размеров желудочковой системы (пациенты с вентрикуломегалией, как случайной находкой ($n=35$), пациенты с сообщающейся гидроцефалией ($n=27$), пациенты с нормотензивной гидроцефалией ($n=29$), пациенты с атрофической вентрикуломегалией ($n=49$)); 60 пациентов с умеренно выраженным аномалиями краиновертебральной области (диспластические изменения по типу синдрома «тесной» задней черепной ямки ($n=34$), аномалия Киари I типа до ($n=18$) и после ($n=8$) операции). Группу контроля составили 65 условно здоровых добровольцев. В анализ количественной функциональной оценки показателей ликвородинамики и сопутствующих изменений гемодинамики включены данные 211 обследуемых. Клинические характеристики обследуемых представлены в виде таблиц и текста, включали распределение по возрасту и имеющимся клиническим проявлениям. В главе подробно рассмотрены применяемые автором методы исследования – проведение МРТ с выполнением МР-морфометрии, методики фазового контраста. Детально отражен протокол МР-сканирования, подходы к постобработке количественных данных. Подробно описана последовательность анализа изображений и данных. Отражены подходы для математического моделирования расстройств гидродинамики.

Третья глава посвящена результатам магнитно-резонансной томографии обследованных пациентов. Представлены показатели МР-морфометрии, отдельные нейровизуализационные маркеры, свидетельствующие об изменениях ликворной системы, способствующие диагностике хронической сообщающейся гидроцефалии и отдельных аномалий развития краиновертебрального перехода. Отдельно хочется выделить очень большое количество оцененных морфометрических параметров с довольно трудоемкой оценкой, что подчеркивает огромную проделанную работу автора.

Четвертая глава содержит результаты определения количественных показателей ликвородинамики и гемодинамики в группах пациентов, а также результаты статистического анализа полученных данных. Автором показано наличие ликвородинамических изменений в группах пациентов с гидроцефалией, с аномалиями краиновертебрального перехода и задней черепной ямки. Показано разнонаправленное наличие изменений венозного оттока в группах пациентов. Результаты статистического анализа проиллюстрированы в виде графиков. Представлены данные пациентов, перенесших оперативное вмешательство, а также собственные клинические наблюдения.

Пятая глава посвящена подходам к моделированию нарушений параметров гидродинамики с использованием данных МРТ и математических подходов. Построена множественная линейная регрессия, позволяющая оценивать эффекты взаимодействия интракраниальных жидкостей на смещение стенки желудочков и перивентрикулярное давление. Установлено преобладающее влияние паренхиматозного артериально-ликоворного и ликворно-венозного звена, а также определены наборы параметров взаимодействия, соотносящиеся с нормотензивной гидроцефалией, внутричерепной гипертензией и заместительной вентрикуломегалией. Шестая глава посвящена обсуждению полученных результатов.

Заключение диссертации логично объединяет изложенные в работе положения и результаты. В заключении изложены основные преимущества сочетанного использования показателей МР-морфометрии, объемно-скоростных показателей потоков цереброспинальной жидкости и крови, а также подходов математического моделирования для оценки расстройств ликвородинамики.

Выводы обоснованы, корректно сформулированы, соответствуют поставленной цели и задачам. Практические рекомендации содержат основные предложения по применению научных результатов.

Автореферат диссертации изложен в классической форме, соответствует принятым требованиям. Содержание и структура автореферата в полной мере отражают основные положения диссертации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.25. Лучевая диагностика.

Вопросы и замечания

При знакомстве с работой возникло несколько вопросов и замечаний, не носящих принципиального характера. В порядке обсуждения и организации дискуссии хотелось бы обсудить следующие вопросы:

1. Пытался ли автор на своей выборке выделить следующие подтипы гидроцефалий и вообще, целесообразно/возможно ли выделение таких нозологий как LOVA (для которой пытаются указать характерные изменения в виде расширения большой цистерны мозга, расширения турецкого седла в отсутствие стеноза водопровода мозга), LIAS (late-onset ideopathic aqueduct stenosis), гидроцефалия с облитарацией препонтичной цистерны?

2. Как автор с учетом опыта и результатов исследования механизмов нарушения ликвородинамики рекомендовал бы рентгенологам писать заключения в плане терминологии «вентрикуломегалия», «гидроцефалия»? Особенno в отсутствие признаков обструкции?
3. Не совсем понятная структура пациентов подгруппы атрофической вентрикуломегалии – это условно возрастная норма, или были пациенты на начальных стадиях нейродегенерации? С чем они приходили на МРТ-исследование/к неврологу?
4. Все же какие характерны изменения для НТГ при МРТ? Насколько специфичен коллизальный угол – его уменьшение отмечается и у пациентов с болезнью Альцгеймера, и в группе СГ в данной работе.
5. Если сложить представленные объемы, то интракраниальный объем для здоровых составил 1455 см³, 1592 см³ для ВМГ, 1583 см³ СГ и всего лишь 1385 см³ НТГ и 1442 см³ для атрофии. Такая разница косвенно свидетельствует о сложности сегментации для НТГ и СГ, что подчеркивают и сами авторы в обсуждении, и работа полезна этими данными с точки зрения методологии морфометрии и ее подводных камней при оценке головного мозга с патологическими изменениями, в том числе разными программами (в программах sptm и freesurfer отличия были до 100 куб см).
6. Можно ли из результатов работы сделать вывод, что усиление венозного оттока при наличии ликворных нарушений свидетельствует об относительной компенсации при смещении баланса сред головного мозга, тогда как снижение венозного кровотока (как при НТГ, например) – срыв ауторегуляции и снижение комплаенса?
7. При аномалиях КВП говорится об «увеличении площади ствола» - имеется в виду относительное увеличение, или абсолютное?
8. Разные и не всегда объяснимые изменения ликвортока при аномалиях КВП очень интересны и хотелось бы пожелать докторантам не останавливаться и дальше продолжить изучение с клиническими корреляциями и оценкой послеоперационного статуса таких пациентов. Сложная и вариабельная анатомия КВП - 4d flow как вариант для более точной оценки? Не до конца раскрыта данная группа клинически – те, кого не оперировали, это больше случайная находка? Или головные боли неврологи связывали с наличием аномалии? И те, кого прооперировали – они значит были симптомные изначально? Насколько корректно их сравнивать с группой асимптомных? И вообще континuum асимптомных – симптомных пациентов с аномалией КВП было бы очень интересно оценить в ходе дальнейшей работы.

Заключение

Диссертация Богомяковой Ольги Борисовны «Магнитно-резонансная томография в морфо-функциональной оценке нарушений ликвородинамики головного мозга и краиновертебральной области», представленная на соискание ученой степени доктора

медицинских наук по специальности 3.1.25 – Лучевая диагностика, является законченным научно-квалификационным трудом. В нем содержится решение актуальной научной проблемы по повышению эффективности лучевой диагностики патологических состояний, сопровождающихся ликвородинамическими нарушениями с использованием МРТ.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и объему проведенных исследований диссертация Богомяковой О.Б. соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г, №842, в действующей редакции, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.25 – Лучевая диагностика.

Официальный оппонент:

Старший научный сотрудник отдела лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский центр неврологии и нейронаук»,
доктор медицинских наук

Кремнева Е.И.

Телефон: +7 (495) 374-77-76

Электронная почта: kremneva@neurology.ru



Подпись д.м.н. Кремневой Елены Игоревны заверяю

Ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский центр неврологии и нейронаук»,
кандидат медицинских наук

Сергеев Д.В.



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский центр неврологии и нейронаук»

125367, Российская Федерация,

г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

Телефон: +7 (495) 374-77-76;

e-mail: center@neurology.ru

<https://www.neurology.ru/>