

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора

Трофимовой Татьяны Николаевны

на диссертацию Богомяковой Ольги Борисовны

«Магнитно-резонансная томография в морфо-функциональной оценке нарушений

ликвородинамики головного мозга и краниовертебральной области»,

представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности

3.1.25 – Лучевая диагностика

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Богомяковой О.Б. посвящена актуальной теме – разработке методологического подхода с применением методик МР-миелографии в статическом и динамическом режимах, а также с расчетом объемно-скоростных показателей для улучшения дифференциальной диагностики хронической сообщающейся (необструктивной) гидроцефалии и клинически-значимых аномалий краниовертебральной области.

Действительно, широкий спектр патологических состояний центральной нервной системы сопровождается ликвородинамическими расстройствами, механизмы формирования некоторых до сих пор не всегда ясны, а диагностические маркеры остаются спорными. К таким расстройствам могут быть отнесены формы сообщающейся гидроцефалии, вентрикуломегалия, нарушения строения зоны краниовертебрального перехода. Отсутствие специфической клинической картины и МР-паттернов, сочетание признаков нескольких патологических состояний, либо, наоборот, длительное существование компенсированного состояния затрудняет диагностику данных расстройств и выбор тактики ведения пациентов. Поэтому разработка подходов к детальной оценке ликворной системы актуальна и практически значима.

По мере развития метода МРТ появились подходы к функциональной нейровизуализации и количественной оценке показателей ликвородинамики с применением фазо-контрастной МРТ (ФК-МРТ). Однако нерешенными остаются вопросы получения интегральных объемно-скоростных и временных характеристик потока цереброспинальной жидкости, определение наличия сопутствующих гемодинамических изменений и интерпретация получаемых данных. Кроме того, отсутствуют отечественные исследования по оценке ликвородинамических нарушений при хронических формах сообщающейся гидроцефалии, атрофической вентрикуломегалии и диспластических изменениях краниовертебрального перехода.

В современной литературе имеются единичные отечественные исследования по применению неинвазивных подходов к оценке движения жидких сред центральной нервной системы, а также оценке внутричерепного давления. Однако отсутствуют исследования с применением математического моделирования, позволяющего анализировать не только пространственные изменения и деформацию мозговой паренхимы, но и взаимосвязь между паренхимой, перетоком цереброспинальной жидкости и крови на геометрии головного мозга реальных пациентов.

Таким образом, избранная соискателем тема исследования посвящена решению непростых и актуальных задач, а практическая значимость работы не вызывает сомнений.

Обоснованность и достоверность научных положений, результатов, выводов и практических рекомендаций

Обоснованность и достоверность диссертационного исследования обеспечена корректной постановкой цели и задач исследования. Диссертационная работа выполнена на достаточном количестве клинического материала: 200 обследованных пациентов и 65 добровольцев группы контроля (211 из которых выполнялась количественная оценка показателей ликвородинамики), на современном высокотехнологическом уровне с использованием отвечающих современным тенденциям развития лучевой диагностики методик и статистической обработкой, что подтверждает достоверность полученных результатов и следующих из них выводов. Все научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, достаточно обоснованы и аргументированы. Выводы и практические рекомендации имеют несомненное научное и практическое значение и закономерно вытекают из основных научных положений, защищаемых автором.

Результаты исследования апробированы на конференциях всероссийского и международного уровня. По материалам диссертации опубликовано 73 работы, в том числе 13 статей в отечественных и зарубежных журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 7 статей в отечественных и зарубежных журналах по смежным специальностям.

Цель, задачи и содержание диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинской науки), а именно пунктам 1. Диагностика и мониторинг физиологических и патологических состояний, заболеваний, травм и пороков развития (в том числе внутриутробно) путем оценки качественных и количественных параметров, получаемых с помощью методов лучевой диагностики. 3. Определение информативности отдельных параметров (диагностических симптомов) и их сочетания (диагностических синдромов) для углубленного изучения этиологии, патогенеза, диагностики, эффективности лечения и исхода заболеваний, травм, патологических состояний и врожденных пороков развития (в том числе внутриутробно) с помощью методов лучевой диагностики. 14. Исследование новых физико-математических принципов, средств, технологий и программно-алгоритмического сопровождения медицинской визуализации.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость диссертационного исследования

В диссертационном исследовании Богомяковой О.Б. на основании многоуровневого анализа количественных характеристик гемо- и ликвородинамики определены различия объемно-скоростных показателей между пациентами с сообщающейся (в том числе – нормотензивной) гидроцефалией и атрофической вентрикуломегалией. Установлено и подтверждено наличие ликвородинамических нарушений у пациентов с умеренно выраженными аномалиями развития краниовертебрального перехода и задней черепной ямки. На основании математического анализа представлен подход к моделированию гидроцефалии, подтверждающий предполагаемые механизмы патогенеза при развитии патологических состояний, сопровождающихся нарушениями ликвородинамики.

Практическую значимость имеет предложенный подход к обследованию пациентов с расстройствами ликвородинамики, включающий методики МР-миелографии и фазо-контрастную МРТ, что позволяет получить дополнительную информацию о состоянии ликворной системы.

При сопоставлении результатов, полученных на основании ФК-МРТ, выявлено разнонаправленное преобладание потока цереброспинальной жидкости на уровне

водопровода мозга и краниовертебрального перехода в группах пациентов, что говорит о сложной динамической модели ликвородинамики.

Проведено систематизированное обобщение данных объемно-скоростных характеристик жидких сред центральной нервной системы у пациентов с вентрикуломегалией, сообщающейся и нормотензивной гидроцефалией, клинически-значимых аномалиях краниовертебральной области, что послужило научным обоснованием для определения наличия и степени выраженности ликвородинамических нарушений в клинической практике.

Данные математического моделирования представляют особую ценность, поскольку раскрывают новые возможности в прогнозировании течения патологических расстройств, могут существенно расширить возможности персонализированной медицины и предоперационной оценки нарушений ликвородинамики, что является важным шагом на пути развития лучевой диагностики.

Практические рекомендации могут быть использованы в отделениях лучевой диагностики и клинических центрах, занимающихся проблемами диагностики и лечения гидроцефалии, аномалий краниовертебральной области.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 315 страницах машинописного текста. Диссертационная работа полностью соответствует общепринятой структуре, включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы и сокращений, приложение. Работа иллюстрирована информативным иллюстративным материалом, включающим 75 рисунков и 39 таблиц. Перечень литературы включает 385 источников, из них 101 отечественных, 284 зарубежных авторов, существенная часть из которых опубликованы в 2019-2024 годах. Диссертация написана хорошим языком, легко читается.

Во введении раскрываются обоснование актуальности исследуемой темы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Формируются научная цель, задачи и основные положения диссертации, выносимые на защиту. Приводятся обоснование методологии исследования, степени достоверности полученных данных, сведения об апробации основных результатов работы, личном вкладе автора.

В первой главе рассмотрены распространенность и социально-экономическое значение расстройств ликвородинамики, классификация и современное состояние проблемы лучевых методов исследования в определении и диагностике различных форм гидроцефалии и нарушений строения зоны краниовертебрального перехода, научные аспекты исследуемого вопроса в соответствии с данными литературы последних лет. Приведены данные о возможностях МРТ в качественной и количественной оценке ликворной системы, а также в оценке артериально-венозно-ликворного взаимодействия, представлены нерешенные и спорные вопросы, что обосновывает актуальность диссертационной работы.

Во второй главе представлена характеристика клинического материала и методов исследования. Описаны исследуемые группы пациентов (с разбиением на подгруппы) и группа контроля. Представлены возрастные особенности и имеющаяся клиническая симптоматика. Описаны: стандартный протокол МР-исследования, оптимизированные последовательности МР-миелографии в статическом режиме, оптимизированный многоуровневый протокол фазо-контрастной МРТ. Изложен алгоритм постобработки

количественных данных с получением объемно-скоростных и временных показателей. Описаны подходы к оптимизации методики 4-х мерной фазо-контрастной МРТ, математические формулы для оценки взаимовлияния жидких сред центральной нервной системы на деформацию желудочков.

В третьей главе проведен анализ нейровизуализационных маркеров и показателей МР-морфометрии в группах пациентов с сообщающейся гидроцефалией, вентрикуломегалией и аномалиями краниовертебрального перехода. Представлена подробная характеристика размеров ликворных пространств, произведен расчет объемов серого, белого вещества и цереброспинальной жидкости в группах пациентов и контроля. Проанализированы межгрупповые различия, показавшие в группах пациентов с сообщающейся и нормотензивной гидроцефалией, так же как и у пациентов с атрофической вентрикуломегалией, присутствие разной степени выраженности уменьшение объемных показателей серого и белого вещества на фоне большего объема интракраниальной цереброспинальной жидкости. В группе пациентов с аномалиями краниовертебрального перехода показано уменьшение линейных размеров задней черепной ямки и площади большого затылочного отверстия, с относительным увеличением площади стволовых структур на этом уровне, что создает предпосылки к формированию ликвородинамических нарушений.

Четвертая глава посвящена определению количественных показателей по данным фазо-контрастной МРТ. Подробно представлены полученные данные объемно-скоростных показателей потоков цереброспинальной жидкости и крови, проведена оценка показателей, отражающих артериально-венозно-ликворное взаимодействие. Показаны наиболее значимые ликвородинамические изменения на уровне водопровода мозга в группах пациентов с гидроцефалией, и на уровне большого затылочного отверстия в группах пациентов с аномалиями краниовертебрального перехода и задней черепной ямки. В группах пациентов выявлены изменения объемно-скоростных показателей венозного оттока, свидетельствующие о важности оценки венозного звена в данных группах пациентов.

В пятой главе представлены данные по модификации параметров 4-х мерной фазо-контрастной МРТ для оценки медленных потоков. Были получены объемные изображения пульсирующей цереброспинальной жидкости, показывающие сложный характер ее перераспределения в зоне краниовертебрального перехода с наличием разнонаправленных векторов скорости. Подробно описан математический подход к моделированию нарушений параметров гидродинамики на основе результатов численных расчетов модели многожидкостной пороупругости для добровольцев с использованием множественной линейной регрессии. В ходе интерпретации полученных данных (при различном сочетании набора задаваемых параметров перетока жидкостей) было выявлено несколько тенденций, коррелирующих с отдельными патологическими изменениями, сопровождающимися деформацией желудочков. Представленный подход демонстрирует свою значимость для прогнозирования взаимосвязи между капиллярным давлением и смещением стенок желудочков, что имеет важное значение для диагностики и понимания механизмов заболеваний, связанных с нарушением ликвородинамики.

В обсуждении и заключении проводится анализ и обсуждение полученных результатов, полученные автором данные сопоставляются с литературными, дается логичное обобщенное резюме по проблеме научного исследования.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели, задачам и материалам диссертации.

Автореферат диссертации изложен соответствует основному тексту, включает все основные аспекты работы и полностью отражает ее содержание.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты исследования внедрены в работу лаборатории «МРТ технологии» ФГБУН Института «Международный томографический центр» СО РАН (63090, г. Новосибирск, ул. Институтская 3а; тел. +7(383) 333-14-48; e-mail: mrt@tomo.nsc.ru), используются в учебном процессе 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: crmo@nsu.ru), а также применяются в работе отделения 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), рентгенологического отделения ГБУЗ НСО ГКБ№1 (630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 6; тел. +7 (383) 226-16-85); 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. Барбараша, стр. 6; тел. 8(3842) 643-308; e-mail: reception@kemkardio.ru).

Результаты работы могут быть реализованы в практической деятельности других отделений лучевой диагностики, оснащенных высокопольными магнитно-резонансными томографами, а также способствовать внедрению подходов математического моделирования в клиническую практику.

Вопросы и замечания

Представленное исследование производит безусловно положительное впечатление. При знакомстве с работой значимые замечания, которые могли бы негативно сказаться, не возникли. Вместе с тем, хотелось бы узнать позицию автора по нескольким вопросам:

1. Проводилась ли оценка влияния расширенного конвексимального субарахноидального пространства на изменения параметров ликвородинамики или корреляция между ними?
2. Какие можно предполагать механизмы формирования вентрикуломегалии при отсутствии обструкции внутренних ликворных пространств?
3. Для каких еще патологических состояний может быть полезна оценка интракраниальных объемных взаимодействий и градиента внутричерепного давления?
4. Каким образом можно осуществить применение подходов математического моделирования в клинической практике? И насколько целесообразно использовать двумерную модель с учетом сложной геометрии ликворных пространств?

Заключение

Диссертационная работа Богомяковой Ольги Борисовны «Магнитно-резонансная томография в морфо-функциональной оценке нарушений ликвородинамики головного мозга и краниовертебральной области», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.25 – Лучевая диагностика, является самостоятельным законченным научно-квалификационным трудом, в котором решена научная проблема по оптимизации диагностики морфо-функциональных изменений и особенностей гемо-ликвородинамики у пациентов с различными формами хронической гидроцефалии и отдельными аномалиями краниовертебрального перехода на основании данных МРТ и результатов математического моделирования. Полученные данные имеют существенное значение для оценки патологических изменений ликворной системы и рекомендуются для применения в клинической практике.

По своей актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г, №842, в действующей редакции, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор, Богомякова Ольга Борисовна, заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.1.25 – Лучевая диагностика.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник
лаборатории нейровизуализации

ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук,

Член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Трофимова Татьяна Николаевна

Телефон: +7 (921) 993-30-09

Электронная почта: TTrofimova@groupmms.ru

Подпись член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Трофимовой Татьяны Николаевны заверяю:

Ученый секретарь

ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН
д.м.н., профессор



О.Д. Ягмуров

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук

197022, РФ, г. Санкт-Петербург,

ул. акад. Павлова, д. 9

Тел. +7 (812) 670-09-27;

e-mail: science@ihb.spb.ru

28.08.2015