

Отзыв официального оппонента

доктора медицинский наук, профессора РАН, ведущего научного сотрудника отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ Захаровой Натальи Евгеньевны на диссертацию Ахметзянова Булата Митхатовича «Роль нарушений кровотока и ликворотока в поражении головного мозга при церебральной микроангиопатии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.11 – Нервные болезни, 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

Актуальность темы выполненной работы

В настоящее время термин «церебральная микроангиопатия» является устоявшимся и широко используемым в зарубежной литературе для характеристики неврологических, морфологических и нейровизуализационных проявлений, обусловленных поражением мелких церебральных артерий, капилляров и венул. Церебральная микроангиопатия (ЦМА), ассоциированная с возрастом и сосудистыми факторами риска, является одной из главных причин инсультов, когнитивных расстройств, нарушений ходьбы и функции тазовых органов у пожилых больных. Сложностью изучения церебральной микроангиопатии (ЦМА) является невозможность прямой визуализации поражения мелких церебральных сосудов. Ее диагностирование проводится по МРТ-признакам поражения головного мозга. Отражением актуальности изучения ЦМА стали принятые международным экспертным советом в 2013 году МРТ-критерии исследования ЦМА при старении и нейродегенерации STRIVE (Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging), которые регламентируют терминологию, режимы исследования и оцениваемые МРТ-признаки.

Длительное время артериальная гипертония и ишемический механизм повреждения вещества головного мозга, обусловленный артериосклерозом мелких церебральных сосудов, считались единственными причинами развития ЦМА. Однако результаты гистологических работ указывают также на наличие при ЦМА персистирующего отека мозга, его значение в поражении белого вещества, общности механизмов плазморрагического пропитывания стенки сосудов и отека мозга – повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера. Также в гистологических исследованиях у больных с лейкоареозом выявлено стенозирование венул и вен вблизи боковых желудочков (перивентрикулярный венозный коллапоз), повреждение эндимы с признаками утечки ликвора в перивентрикулярное белое вещество. Вышеописанные изменения позволяют предполагать патогенетическую роль нарушений вено- и ликворотока в поражении сосудов и вещества головного мозга при ЦМА.

Использование метода фазово-контрастной МРТ дает возможность сочетанной количественной оценки артериального и венозного кровотока, ликворотока, связь данных показателей с клиническими проявлениями и структурным поражением головного мозга при ЦМА. Уточнение значимости данного механизма в развитии основных клинических проявлений (когнитивных расстройств и нарушений походки) и МРТ-признаков ЦМА может стать основой новых подходов в ведении и лечении данной категории больных.

Все вышеизложенное определяет актуальность данного диссертационного исследования.

Достоверность и новизна результатов работы

Достоверность полученных автором результатов определяется достаточным количеством наблюдений, четкой постановкой цели и задач, оригинальным дизайном исследования, использованием в работе современных клинических, нейровизуализационных, статистических методов исследования.

Впервые показано, что метод фазово-контрастной МРТ является эффективным инструментом одновременного количественного определения церебрального кровотока и ликворотока и их взаимоотношений при ЦМА. Впервые установлено ведущее значение нарушения внутричерепного гомеостаза Монро-Келли в развитии когнитивных расстройств и нарушений ходьбы, в формировании МРТ-признаков у больных с ЦМА. Впервые установлена связь снижения венозного кровотока и увеличения показателей ликворотока с развитием гиперинтенсивности белого вещества и микрокровоизлияний, объяснены патофизиологические механизмы, определяющие локализацию данных МРТ-признаков. Впервые разработана методика оценки объема венозных вокселей в глубоких и поверхностных зонах с применением масок, накладываемых на нормализованные изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости и дальнейшее сопоставление с венозным оттоком по синусам твердой мозговой оболочки.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы основаны на фактическом материале, корректной статистической и математической обработке. Все вышеперечисленное свидетельствует в пользу достоверности представленных результатов и выводов диссертации.

Ценность для науки и практики диссертационной работы

Разработана концепция дисбаланса гидродинамических сред (артерии, вены, ликвор) как одного из механизмов развития основных клинических проявлений и МРТ-признаков ЦМА.

Разработан метод оценки зон поверхностного и глубокого венозного оттока и их роли в повреждении мозга при ЦМА.

Параметры фазово-контрастной МРТ, показавшие связь с клиническими и МРТ-признаками ЦМА – индекс артериальной пульсации, интракраниальный комплаенс, объемный церебральный артериальный и венозный кровоток, ликвороток на уровне водопровода мозга – могут быть использованы для индивидуального уточнения механизмов повреждения головного мозга, динамического наблюдения и оценки эффективности проводимого лечения.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация изложена на 152 листах машинописного текста, содержит 45 таблиц и иллюстрирована 23 рисунками. Диссертация построена из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы, методология и методы исследования, результаты исследования, обсуждение, выводы и практические рекомендации, список литературы. Библиографический указатель содержит 46 отечественных и 187 зарубежных источников литературы, а также 11 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

Введение диссертации содержит данные об актуальности темы, целях и задачах исследования, положениях, выносимых на защиту, научной новизне и практической значимости исследования.

В литературном обзоре приводятся современные представления о ЦМА, международных МРТ-критериях ее диагностики (STRIVE, 2013 года). Автор показывает важность проведенных морфологических исследований, лежащих в основе современной концепции ЦМА, а также современных визуализационно-гистологических сопоставлений, обосновывающих состоятельность МРТ-признаков в оценке повреждения мозга при ЦМА. Подробно описаны современные представления о механизмах внутричерепного гомеостаза на основе доктрины Монро-Келли. Анализируются имеющиеся в литературе данные о различных методиках оценки кровотока и ликворотока при различных неврологических заболеваниях (в том числе сосудистых) и их роль в формировании МРТ-признаков. Подробно рассматриваются технические особенности фазово-контрастной МРТ, преимущества ее применения для оценки кровотока и ликворотока при различных заболеваниях. Вместе с тем, как подчеркивает автор, недостаточно работ с применением методики фазово-контрастной МРТ при ЦМА, отсутствует единый подход и параметры оценки нарушений гидродинамических показателей. Литературный обзор свидетельствует об эрудированности автора в изучаемой тематике.

Во второй главе приводится общая характеристика больных, подробно описаны методология и методы исследования.

В основную группу включены 96 больных (31 мужчина и 65 женщин) в возрасте от 46 до 70 лет (средний возраст – $60,91 \pm 6,57$ лет), обратившиеся с когнитивными жалобами, а также имеющие изменения на МРТ, соответствующие ЦМА по критериям STRIVE, 2013 года.

Критерии невключения также указаны в работе. Контрольную группу составили 23 здоровых добровольца (8 мужчин и 15 женщин), средний возраст – $59,13 \pm 6,56$ лет, без клинических и МРТ-данных сосудистой и дегенеративной патологии головного мозга. Автором описана методика оценки сосудистых факторов риска, особое внимание уделено оценке особенностей течения артериальной гипертонии, неврологическому осмотру. Подробно рассмотрена методика оценки тяжести когнитивных расстройств, нарушений ходьбы у пациентов с ЦМА. Дополнительно оценивались нарушения отдельных когнитивных функций – памяти и управляющих функций мозга. МРТ-исследование включало проведение рутинной клинической МРТ головного мозга для оценки МРТ-признаков ЦМА согласно критериям STRIVE (2013); методику фазово-контрастной МРТ для оценки церебрального кровотока и ликворотока; методику оценки объема венозных вокселей с использованием изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости (SWI). Автором описаны основные принципы сложной современной пред- и постобработки МРТ-данных.

В третьей главе описаны результаты проведенного исследования. Проанализированы основные неврологические проявления, факторы сосудистого риска и МРТ-признаки у больных с ЦМА. Приведены сопоставления данных фазово-контрастной МРТ между контролем и группами с различной тяжестью когнитивных расстройств, нарушений ходьбы, а также основного фактора риска – артериальной гипертонии. Проведена оценка связи показателей кровотока и ликворотока по данными фазово-контрастной МРТ с основными МРТ-признаками ЦМА. Также уточнена связь церебрального венозного кровотока и микрокровоизлияний с объемом церебральных вен. Установлены статистически значимые корреляции исследованных показателей кровотока и ликворотока между собой.

По результатам исследования установлено:

- ЦМА характеризуется взаимосвязанными изменениями артериального и венозного кровотока, описываемыми доктриной Монро-Келли;
- развитие деменции при ЦМА ассоциируется с повышением индекса артериальной пульсации, увеличением ударного объема ликвора на уровне водопровода мозга, площади водопровода мозга и индекса интракраниального комплаенса;
- развитие выраженных и грубых нарушений ходьбы при ЦМА ассоциируется с повышением индекса артериальной пульсации, снижением венозного кровотока в прямом синусе, увеличением ударного объема ликвора на уровне водопровода мозга и индекса интракраниального комплаенса;
- тяжесть артериальной гипертонии у больных ЦМА достоверно связана со снижением объема артериального кровотока и повышением индекса артериальной пульсации;

- в группе больных с ЦМА определяется снижение артериального и венозного кровотока и повышение индекса артериальной пульсации с нарастанием тяжести поражения вещества головного мозга;

- показатели кровотока и ликворотока достоверно связаны с объемом гиперинтенсивности белого вещества, количеством лакун и микрокровоизлияний в веществе мозга, расширением периваскулярных пространств и атрофией вещества мозга;

В четвертой главе собственные данные анализируются в свете имеющейся информации по проблеме исследования.

Таким образом, автором проведен большой объем исследований. В целом, методическая часть работы соответствует специализации. Работа написана хорошим научным языком, охватывает все аспекты изучаемой проблемы, свидетельствует о глубоком профессиональном знании автором анализируемой проблемы и полном овладении методологией научного исследования. Полученные автором результаты и теоретические положения можно квалифицировать как решение актуальной научной задачи – уточнение патофизиологических механизмов поражения вещества головного мозга и развития клинических проявлений при ЦМА. Выводы полностью вытекают из данных исследования, отражают ответы на вопросы, поставленные в задачах исследования.

Работа имеет законченный вид, написана логично, хорошо структурирована. Вместе с тем необходимо отметить наличие определенных дискуссионных моментов:

– Какие дополнительные параметры взаимоотношений кровотока и ликворотока можно извлечь из данных, полученных в вашем исследовании?

– Возможно ли по результатам вашей работы сказать, нарушение какого из гидрокомпонентов мозга преобладает на различных стадиях развития клинических проявлений и формирования МРТ-признаков церебральной микроангиопатии?

Указанные вопросы не снижают научной и практической ценности проведенного диссертационного исследования.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

Результаты диссертации отражены в 11 печатных работах, из них – 3 публикации в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, зарегистрировано 2 патента на изобретение (дата поступления 27.03.2018. Входящий № 016840. Регистрационный номер № 2018110868; дата поступления 17.10.2018. Входящий № 060621. Регистрационный номер № 2018136616). Основные результаты исследования доложены на конференциях международного и всероссийского уровня.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Б.М. Ахметзянова соответствует основным положениям диссертации с отражением актуальности темы, научной новизны, основных результатов и их обсуждений, выводов и практических рекомендаций.

Замечания

Принципиальных замечаний к содержанию работы и ее оформлению нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Ахметзянова Булата Митхатовича на тему «Роль нарушений кровотока и ликворотока в поражении головного мозга при церебральной микроангиопатии» является законченной и самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – уточнение патофизиологических механизмов нарушения кровотока и ликворотока с характером поражения вещества головного мозга и развитием клинических проявлений при ЦМА. Результаты диссертационного исследования имеют важное прогностическое и теоретическое значение для клинической неврологии, лучевой диагностики.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (ред. Постановления Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Ахметзянов Булат Митхатович заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.11 – Нервные болезни, 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Официальный оппонент:

ведущий научный сотрудник отделения
рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор РАН

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных

«11» апреля _____ 2019 г.

Подпись доктора медицинских наук,



Н.Е. Захарова

Н.Е. Захарова

профессора РАН Захаровой Натальи Евгеньевны заверяю:

Ученый секретарь

ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ

кандидат медицинских наук



В.В. Данилов

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская, д. 16;

тел.: +7 (499) 251-24-05

<http://nsi.ru>; dis_sovet@nsi.ru;

11.04.19г.