

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук Коростышевской Александры Михайловны на диссертацию Семеновой Марии Дмитриевны **«Возможности диффузионно-взвешенной, диффузионно-тензорной МРТ и одновоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии в оценке состояния головного мозга плода в норме и при умеренной вентрикуломегалии»**, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Актуальность темы

Знания о развитии человеческого мозга важны для понимания ранних патогенетических процессов формирования внутриутробных пороков развития. Развитие мозга определяется совокупностью происходящих друг за другом механизмов, взаимодействием генетических, эпигенетических и экологических факторов. Мозг плода – это не миниатюрный мозг взрослого. В нем происходит последовательная и параллельная совокупность процессов созревания, важнейшими из которых являются пролиферация и дифференцировка клеток, установление связей между областями мозга внутри функциональных сетей и миелинизация нервных волокон для обеспечения эффективной передачи информации. Внутриутробное нарушение процесса структурного развития может быть основой психоневрологических нарушений у детей с врожденными пороками развития (ВПР), поэтому изучение этого процесса представляет особый социальный интерес. Прижизненные нормативные значения диффузионных свойств и метаболического состава разных отделов головного мозга дадут возможность более глубоко изучить этиопатогенез ВПР, оценить его степень тяжести и прогноз.

Оценка состояния головного мозга плода – сложная и актуальная проблема в современной акушерской практике. Улучшение качества пренатальной диагностики является основной задачей, решение которой приведет к своевременному и точному выявлению пороков развития. Имея более чем 10 летний опыт в МРТ диагностике пороков развития плода, могу с уверенностью сказать, что краеугольным камнем в этой области является трудоемкость и техническая сложность проведения обследований, воспроизводимость и качество которых зависит от множества материнских и фетальных факторов, срока гестации, подвижности плода. Именно поэтому, так ограничены МРТ исследования плода в отечественной радиологии и так незаслуженно мало распространение этого метода в клинической практике.

Исторически структурное развитие головного мозга плода начиналось с гистологического анализа образцов. Но гистологические методы оценки миелинизации не могут применяться для прижизненных исследований.

В последние годы появились работы, направленные на поиск и клиническое применение новых неинвазивных количественных биомаркеров созревания и повреждения вещества мозга в процессе пре- и постнатального развития центральной нервной системы с целью диагностики, профилактики, и контроля лечения социально значимых неврологических заболеваний детского возраста. Актуальность этих исследований объясняется тем, что своевременное структурное развитие мозгового вещества является общим биомаркером целостности и здоровья мозга до и после рождения человека. Именно этой актуальной и современной задаче и посвящена работа Семеновой М.Д.

Основными задачами ее исследования является разработка, оценка эффективности и клиническая апробация технологий неинвазивного количественного картирования созревания головного плода во 2 и 3м триместрах развития. Предлагаемые ей технологии, диффузионно-тензорная

(ДТ), диффузионно-взвешенная (ДВ) МРТ и протонная магнитно-резонансная спектроскопия (^1H -МРС) в последние годы активно развиваются и всесторонне верифицируются.

Выбранная ей патология для сравнения с нормативной группой, включенная в исследование представляется также очень осознанным решением. Ведь наиболее частой патологией ЦНС плода по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) является венрикуломегалия (ВМ), проявляющаяся изолированным увеличением размеров боковых желудочков головного мозга. Актуальность изучения этой патологии состоит в неясном, пограничном с нормой, исходе и оценке возможных неврологических отклонений у ребенка в будущем. На сегодняшний день в мировом и отечественном медицинском сообществах мало освещен вопрос о возможностях использования пренатальных функциональных методик исследования головного мозга в оценке состояния головного мозга при умеренной венрикуломегалии. А ведь именно пренатальные функциональные методики исследования головного мозга плода (ДВ-, ДТ-МРТ и ^1H -МРС) могут помочь в выявлении патологических состояний головного мозга, когда на структурной МРТ изменения отсутствуют или минимальны. Более того, это неинвазивный способ оценить особенности созревания головного мозга и своевременно выявить отклонения, которые могут сопутствовать венрикуломегалии и другим, более грубым порокам развития. Поскольку ранняя диагностика микроструктурных изменений тканей головного мозга потенциально может определять различные нейropsychические и неврологические расстройства, подобные пренатальные исследования крайне актуальны. На сегодняшний день клиническое применение комплементарных МРТ технологий в пренатологии носит единичный характер. В полной мере это относится ко всем функциональным исследованиям. Известно только, что воспроизводимость этих методов возрастает с увеличением срока гестации, но даже в третьем

триместре пренатальная визуализация проводящих путей головного мозга удается только в 48% исследований. Количество работ, посвященных изучению возможности функциональных методик (ДВ-, ДТ-МРТ и ¹H-МРС) в оценке формирования головного мозга плода, в том числе и в динамике, немногочисленно и в основном они проводятся за рубежом. При этом, данные ¹H-МРС о биохимическом созревании головного мозга плода представляют особый интерес для неонатологов в плане выявления различных дисметаболических расстройств и начальных гипоксико-ишемических поражений. Вопрос об изменении концентрации метаболитов Naa, Cr, Cho и mI с течением беременности остается малоизученным, также, как и срок их возможного пренатального выявления.

Таким образом, по данным литературы, могу свидетельствовать о неполных, а иногда и противоречивых результатах функциональных магнитно-резонансных исследований головного мозга плода, необходимости их дальнейшего изучения для возможности использования этих современных неинвазивных методов в оценке структурного созревания плода в норме и при патологии. Этим и объясняется особая актуальность данного диссертационного исследования, которое с учетом объективных сложностей исполнения, малого количества литературных данных, отсутствия четкого алгоритма применения и недостаточной изученности возможностей функциональных методов томографии в перинатологии - является пионером в своей области, крайне востребованным и своевременным.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации подтверждается проведением ее на достаточном количестве исследований (объем выборки – 81 плод; количество проведенных МР-исследований головного мозга плода – 226; количество исследованных зон головного мозга с помощью ДВ МРТ – 351; с помощью ДТ МРТ – 276; количество проанализированных уровней метаболитов – 240; их соотношений – 300).

Использован сверхвысокопольный томограф с индукцией магнитного поля 3,0Т, что обеспечило техническую возможность корректного выполнения комплементарных методов сканирования. Корректность анализа результатов обусловлена правильностью формирования исследуемых и сравниваемых групп (критериями включения), алгоритма исследования, соответствующего поставленным задачам. Протоколы исследований и статистические методы, используемые автором для получения и анализа результатов, современны и информативны.

Научная новизна обусловлена крайне малым количеством исследований в данной области из-за объективных сложностей исполнения и затрудненного доступа к материалу исследования. Об этом свидетельствует ограниченное количество литературных данных, недостаточная изученность возможностей функциональных методов томографии в перинатологии. Однако проведение подобных инновационных исследований обосновывается высокой потребностью в информации о формировании головного мозга плода и возрастающим интересом к современным неинвазивным технологиям, обеспечивающим диагностику во внутриутробном периоде. В результате диссертационного исследования Семеновой М.Д. впервые в отечественной радиологии изучены количественные характеристики и динамические значения измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), коэффициента фракционной анизотропии (КФА), церебральных метаболитов неизмененного головного мозга и головного мозга с наличием умеренной вентрикуломегалии у плода.

Практическая значимость заключается прежде всего в подробном описании и комплексной демонстрации методологии, алгоритмов проведения и анализа результатов количественных и функциональных методов для оценки состояния головного мозга плода. Таким образом в работе раскрыты возможности оценки состояния головного мозга плода с помощью комплементарных МР- методик (ДВ-, ДТ МРТ и ¹H-MPC) на различных этапах его формирования, дополняя и расширяя возможности

структурной МРТ при отсутствии изменений на анатомических изображениях и при вентрикуломегалии. Полученные количественные характеристики и динамические значения измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) и коэффициента фракционной анизотропии (КФА), церебральных метаболитов неизмененного головного мозга и головного мозга с наличием умеренной вентрикуломегалии могут служить маркерами для оценки своевременности созревания головного мозга. Результаты работы могут быть успешно применены в проведении пренатального анализа головного мозга в диагностических центрах экспертного уровня, таких как ФГБУН Институте “Международный томографический центр” СОРАН. Основные научно-практические положения диссертации рекомендованы к использованию в учебном процессе по специальностям радиология, акушерство. Результаты работы должны лечь в основу дальнейших исследований и научных разработок в области функциональной МРТ, пренатальных МР-исследований.

Оценка структуры работы

Работа написана по традиционному плану, содержит все необходимые разделы, изложена грамотным языком с использованием корректных профессиональных терминов. Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ. Иллюстрации и таблицы показательны, информативны. Основные положения последовательно раскрыты и обоснованы хорошо документированным материалом.

Во введении автором убедительно доказана актуальность проблемы, научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту. Цель сформулированы логично и четко; поставленные задачи позволяют достичь цели исследования.

Обзор литературы подробно рассматривает вопросы и проблемы современной пренатальной магнитно-резонансной диагностики, а также МР-технологий, обеспечивающих диагностику внутриутробного периода и оценку созревания головного мозга плода. Освещены возможности

диффузионно-взвешенной, диффузионно-тензорной МРТ, одновоксельной протонная магнитно-резонансной томографии. Проанализировано множество исследований различных научных групп по данной тематике. Обзор литературы завершается резюме, в котором подчеркивается, что небольшое количество научных исследований в отечественном и в мировом медицинском сообществе на данную тему побудило автора выбрать данную тему диссертационного исследования.

Во **второй главе** представлены клинический материал и методы исследования. Подробно дана характеристика беременных, распределение их по группам, показано, что группы сопоставимы по возрасту, гестационному сроку и наличию патологии. Исследовательской (с умеренной вентрикуломегалией) и контрольной группам проводили структурное МР-исследование головного мозга плода и комплементарные МР-методики (ДВ-, ДТ МРТ и ^1H -МРС). В этой главе подробно описаны методы диагностики, параметры сканирования, сопровождающиеся хорошего качества иллюстративным материалом.

В **третьей главе** представлены результаты пренатальной диффузионно-взвешенной МРТ в оценке состояния головного мозга. Была определена частота успешного выделения значений ИКД в различных областях интереса головного мозга плода и показано, что с увеличением гестационного срока (с 23-й по 39-ю недели) значения ИКД снижаются во всех областях интереса. Определены не только временные, но и пространственные закономерности распределения ИКД в веществе головного мозга у плода, которые нарастают в каудо-краниальном направлении.

В **четвертой главе** представлены результаты пренатальной диффузионно-тензорной МРТ головного мозга плода. Была определена частота успешного выделения коэффициента фракционной анизотропии в различных областях интереса головного мозга плода и показано, что с увеличением гестационного срока (с 20-й по 39-ю недели) выявлено повышение значений коэффициента фракционной анизотропии в проекции

колена мозолистого тела и левого кортикоспинального тракта, правого кортикоспинального тракта) и снижение в проекции белого вещества правой лобной доли. Минимальное значение КФА с течением гестационного срока наблюдалось в белом веществе правой лобной доли, максимальное – в валике мозолистого тела.

В пятой главе представлены результаты пренатальной одновоксельной протонной МР-спектроскопии в оценке состояния головного мозга плода. Исследователю удалось получить значения уровней всех 4-х метаболитов (N-ацетиласпартата, креатина, холина и миоинозитола) в 40% случаев, двух или трех метаболитов в 45%, одного и нуля метаболитов в 15% случаев, что обусловлено объективными техническими сложностями метода. Выявлено значимое снижение отношений Cho/Cr и ml/Cr ($p < 0,01$) с увеличением срока гестации.

В разделе «Обсуждение» представлены основные результаты и сравнительный анализ полученных в настоящем исследовании данных с литературными, Глубокий анализ полученных результатов убеждает в эффективности использованных автором подходов и достоверность полученных новых количественных данных .

Выводы диссертации последовательно и логично вытекают из результатов исследования, полностью отражают содержание работы. Представленные в выводах количественные данные, подчеркивают достоверность и практическую значимость работы. Пятый вывод указывает на дополняющую роль ДТ МРТ в диагностике агенезии мозолистого тела, что особенно важно для практикующих радиологов.

Практические рекомендации диссертации представляются полезными и вытекают из результатов работы. Они могут быть использованы в преподавательской деятельности кафедр лучевой диагностики, акушерства и гинекологии, внедрены в практическую деятельность экспертных пренатальных центров, Представляется полезным изучение результатов

работы для продолжения исследований и углубления знаний в области пренатальной функциональной МРТ.

Количество опубликованных научных работ (11), в том числе 6 статей в рецензируемых ВАК журналах достаточно для отражения всех результатов исследования.

Автореферат диссертации полностью отражает наиболее важные положения диссертации, дает представление о проделанной работе, содержит в кратком виде всю необходимую информацию, характеризующую полученную в процессе исследования результаты, положения и выводы.

Основные положения диссертации представлены на ведущих зарубежных и отечественных научно-практических конференциях и съездах по актуальным вопросам лучевой диагностики: Европейском конгрессе радиологов (ECR, Вена 2018, 2019), Невском радиологическом форуме (СПб, 2017, 2018), Конгрессе Российского общества Рентгенологов и Радиологов (Москва, 2017), XII Всероссийской научно-практической конференции неврологов (СПб, 2017), Юбилейной конференции, посвященной 100-летию ФГБУ РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова МЗ РФ (СПб, 2018), ежегодной конференции в НИИ НДХиТ (Москва, 2018), научно-практической конференции молодых ученых «Немёновские чтения» (Санкт-Петербург, 2019).

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Семеновой М.Д. нет. В процессе прочтения работы возник следующий вопрос:

Как Вы думаете, какой из исследованных Вами методов количественной МРТ наиболее перспективен и информативен в определении структурной зрелости головного мозга плода?

Рекомендовано также рассматривать метод ДТ МРТ не как высокоинформативный для выявления агенезии мозолистого тела, а как высокоспецифичный для дифференциальной диагностики полной и субтотальной агенезий.

Заключение

Диссертационная работа Семеновой М.Д. «Возможности диффузионно-взвешенной, диффузионно-тензорной МРТ и одновоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии в оценке состояния головного мозга плода в норме и при умеренной вентрикуломегалии», выполнена под руководством профессора, доктора медицинских наук Трофимовой Т.Н., которая является признанным экспертом в пренатальной МРТ, новатором в развитии новых методов томографии. Работа Семеновой М.Д. является продуманным, законченным квалификационным научным исследованием, в котором содержится решение очень важной и актуальной задачи - определения возможностей современных функциональных методов МРТ (которые ранее применялись в основном в постнатальном периоде), в оценке состояния головного мозга плода. По совокупности всех критериев работа полностью соответствует п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г., изложенного в новой редакции Постановления Правительства РФ №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г. и №1168 от 01.10.2018г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, а ее автор заслуживает присвоения искомой ученой степени.

Официальный оппонент

Заведующая отделением медицинской
Диагностики “ МРТ Технологии”,
ведущий научный сотрудник ФГБУН Института
“Международный томографический Центр” СО РАН,
доктор медицинских наук

30.03.2020.

[Подпись] Коростышевская А.М.

Ученая степень по специальности 14.01.13

Подпись д.м.н. Коростышевской А.М. заверяю

Ученый секретарь Янисоле Л.В.

