

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
имени Н. И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
д.б.н., проф. Ребриков Денис Владимирович



« 04 » февраля 2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Скрипченко Елены Юрьевны на тему «Клинико-патогенетические детерминанты дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности.

Актуальность диссертационного исследования Скрипченко Елены Юрьевны на тему «Клинико-патогенетические детерминанты дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей» обусловлена частотой воспалительных и демиелинизирующих заболеваний в детском возрасте, имеющей тенденцию к росту, непредсказуемостью течения как в раннем, так и, особенно, в пубертатном возрасте, трудностью диагностики в связи с разнообразием вариантов и характера течения, возрастных особенностей причин развития, среди которых ведущее место занимает инфекционный фактор. К сожалению, недооценка инфекционных возбудителей в развитии как воспалительных, так и демиелинизирующих заболеваний ЦНС нередко

приводит как к хронизации, так и, в ряде случаев, к летальному исходу. Совершенно очевидно, что атипичность и тяжесть течения различных воспалительных заболеваний ЦНС, ассоциированных с инфекционными агентами, может иметь генетическую основу, что требует углубленного изучения. Нередкая схожесть клинических симптомов в период манифестации, отсутствие унифицированных диагностических критериев также обуславливают приоритетность выбранного направления исследования по определению клинико-лабораторных детерминант дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей для разработки комплекса многофакторных математико-статистических моделей поэтапной дифференциальной диагностики. Помимо этого, инновационные научные исследования в области дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний ЦНС у детей фрагментарны и, как правило, носят описательный, однонаправленный характер, что не исключает субъективизм в диагностике и приводит к диагностическим ошибкам. Все вышесказанное подтверждает актуальность данной работы для практического здравоохранения.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе Е.Ю. Скрипченко впервые с позиций доказательной медицины определены клинические, инструментальные и лабораторные параметры или признаки, вполне обоснованно называемые автором «детерминанты», дифференциальной диагностики таких воспалительных заболеваний ЦНС у детей, как энцефалиты, диссеминированные энцефаломиелиты и рассеянный склероз, представлена достоверность их дифференциально-диагностической значимости. Научные положения, выводы и рекомендации базируются на достаточно большом клиническом материале: 300 пациентов, из них у 120 человек диагностирован энцефалит, у 100 детей – диссеминированные энцефаломиелиты, у 80 человек – рассеянный склероз.

Научную новизну представляют доказательства диагностической и прогностической значимости мультимодальных вызванных потенциалов и транскраниальной магнитной стимуляции при различных воспалительных заболеваниях ЦНС у детей. Автором определены нейрофизиологические детерминанты с высокой предсказательной способностью трансформации диссеминированного энцефаломиелита в рассеянный склероз, а также прогнозирования неблагоприятного течения рассеянного склероза и энцефалитов, что открывает перспективы их использования в практической работе различных профильных стационаров. В соответствии с мировыми направлениями в изучении морфологии головного мозга при различных заболеваниях, автором научно обоснована необходимость расширения показаний для прижизненной биопсии головного мозга у детей с атипичным, прогрессирующим течением, причем с обязательным комплексным исследованием биопсийного материала, в том числе и на актуальные инфекционные возбудители. Следует отметить, что вполне обоснованно красной нитью в представленной работе проходит инфекционный фактор, определяющий причинно-следственную связь в развитии не только энцефалитов, но и диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза. Подтверждено значение васкулитов, ассоциированных с хроническим течением инфекционного процесса, в формировании течения и исходов различных воспалительных заболеваний ЦНС. Научной новизной полученных результатов являются доказательства того, что при воспалительно-демиелинизирующих заболеваниях нервной системы иммунопатогенез определяется спектром выявляемых возбудителей, наряду с наличием активных герпесвирусов. Выявлено, что прогностически неблагоприятными ассоциациями при энцефалитах являются сочетания вируса варицелла зостер и вируса герпеса человека 6 типа, при диссеминированном энцефаломиелите и рассеянном склерозе – вируса Эпштейна-Барр и вируса герпеса человека 6 типа. Научной новизной является установление локальной персистенции герпесвирусов в эндотелии

микроциркуляторного русла головного мозга и клеточных элементах микроглии, что не исключает взаимосвязь хронической эндотелиальной дисфункции с локальной демиелинизацией в очагах при рассеянном склерозе и прогрессированием заболевания. Научной новизной являются доказательства разнонаправленности морфологических изменений в мозговой ткани при рассеянном склерозе у детей, где наряду с локальной демиелинизацией выявлены процессы ремиелинизации, а также научное обоснование для генетического обследования пациентов с органическим поражением центральной нервной системы при наличии хронической персистирующей герпесвирусной инфекции на предмет поиска мутации в генах TNFRSF13B и Toll-подобного рецептора 3. Цель, поставленная в данном исследовании, полностью решена. Новизной является разработанный инновационный подход к дифференциальной диагностике энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей с помощью комплекса многофакторных математико-статистических моделей поэтапной дифференциальной диагностики, что позволяет оптимизировать лечебно-диагностический процесс.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций обусловлена достаточным количеством наблюдаемых пациентов (всего 300 чел.), длительностью катамнестического наблюдения на протяжении 3-5 лет, а также адекватностью и современностью применяемых методов обследования и статистического анализа. Это стало возможным, поскольку представленная работа выполнена в головном учреждении Российской Федерации ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России», где функционирует единственный в стране научный отдел и клиника нейроинфекций и органической патологии нервной системы, и учреждение на 98% оснащено оборудованием экспертного класса. Все пациенты наблюдались автором лично и обследование проведено с применением таких методов как полимеразно-цепная реакция,

иммуноферментный анализ, иммуноблот, конфокальная микроскопия, методы морфометрического, иммуногистохимического и гистологического исследования, молекулярно-генетическое исследование с применением высокопроизводительного мультигенного секвенирования, нейровизуализационное и нейрофизиологическое обследование, включавшее МРТ, транскраниальную магнитную стимуляцию (ТКМС) и мультимодальные вызванные потенциалы (ВП).

Достоверность результатов данного исследования не вызывает сомнения. Статистический анализ первичных данных проведен корректно с помощью описательной, сравнительной параметрической, непараметрической и многофакторной статистики. Для определения основных детерминант, обеспечивших построение статистически значимых с высокой классификационной способностью моделей дифференциальной диагностики органических поражений центральной нервной системы, использован метод дискриминантного анализа. Четко продуманный дизайн исследования, достаточный объем наблюдений, комплексный анализ фактического материала с позиции доказательной медицины, позволили автору представить обоснованные научные положения, выводы и практические рекомендации, которые полностью отражают содержание работы, а также имеют важное научно-практическое значение.

Название работы соответствует цели исследования, задачи грамотно и четко сформулированы, выводы логично вытекают из представленного материала и отвечают поставленным задачам. Научные положения, выносимые на защиту, адекватно отражают содержание работы и логично следуют из представленных данных. Достоверность полученных результатов подтверждается публикациями в рецензируемых журналах.

Автором лично выполнена постановка цели и задач исследования, наукометрический анализ и определение клинико-лабораторных детерминант дифференциальной диагностики, оценка диагностической значимости разработанной модели поэтапной дифференциальной диагностики различных

воспалительных заболеваний ЦНС у детей. Автором проведен обзор современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разработан дизайн исследования. Автор лично осуществляла курирование пациентов, сбор, статистическую обработку и анализ клинической информации и результатов дополнительных методов исследования, полученных в ходе обследования больных (доля участия – 100%). Автором лично подготовлены заявочные материалы на изобретения, на которые получены патенты, в том числе один международный. Автором лично составлена электронная база данных полученных результатов, проведен их статистический анализ и обобщение данных, написание текста диссертации, сформулированы выводы и практические рекомендации. Автором лично осуществлялось внедрение результатов исследования в профильные медицинские учреждения.

Положения, выносимые на защиту, полностью соответствуют цели и задачам исследования. По результатам работы сформулировано десять обоснованных выводов, а также представлены практические рекомендации, позволяющие усовершенствовать дифференциальную диагностику энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей, что имеет не только социальное значение, но и экономическую эффективность.

Значение результатов исследования для науки и практики

На основании определения клинико-патогенетических детерминант при энцефалитах, диссеминированных энцефаломиелитах и рассеянном склерозе у детей, разработан комплекс многофакторных математико-статистических моделей их поэтапной дифференциальной диагностики, позволяющий с высокой диагностической способностью (87-100%) проводить персонализированную дифференциальную диагностику как в амбулаторно-поликлинических учреждениях, так и в условиях различных профильных стационаров, что имеет социальное значение. Использование разработанных моделей позволяет повысить точность дифференциальной

диагностики и улучшить исходы воспалительных заболеваний. Благодаря определению значения мультимодальных ВП головного мозга и ТКМС у детей с энцефалитами, диссеминированными энцефаломиелитами и рассеянным склерозом, установлено, что их использование на ранних сроках заболевания позволяет не только определять характер, тяжесть поражения головного мозга, но и выявлять субклинические нарушения функции ЦНС и прогнозировать исходы заболевания. Научно обоснована целесообразность биопсии головного мозга в диагностически трудных случаях органического поражения ЦНС. Представлено научное обоснование для генетического обследования длительно и часто болеющих пациентов, в том числе, с органическим поражением ЦНС, имеющих хроническую вирусную инфекцию, с целью поиска мутации в гене TNFRSF13B и в гене, кодирующем белки Toll-подобного рецептора 3, что способствует своевременному формированию тактики ведения пациентов. Следует подчеркнуть, что по результатам проведенного исследования автором получено четыре патента на изобретения, в том числе 1 международный Евразийский, 3 - Российских. Все это свидетельствует не только об изобретательском уровне проведенного исследования, но и высокой научной новизне. Разработанная автором математико-статистическая модель дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей легко воспроизводима на всех уровнях оказания медицинской помощи, в связи с чем уже широко внедрена в практику, о чем свидетельствуют полученные 24 акта внедрения. В дальнейшем вполне обосновано использование результатов данного исследования как в практической работе медицинских учреждений, так и в учебном процессе на кафедрах повышения квалификации врачей разных специальностей и в высших учебных заведениях медицинского профиля.

Общая оценка структуры и содержания диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 459 страницах текста компьютерного набора, состоит из введения, 6 глав собственных

исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы, включающего 331 источник, в том числе 130 отечественных и 201 зарубежных авторов, 25 приложений. Текст иллюстрирован 64 таблицами, 88 рисунками и 27 клиническими примерами.

Результаты, полученные при выполнении данной работы, широко представлены в открытой печати. По материалам диссертационного исследования опубликовано 38 печатных работ, в том числе 32 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации, дает полное представление о проделанной работе, содержит в кратком виде всю необходимую информацию, характеризующую полученные в процессе исследования результаты, положения и выводы. Основные положения диссертации широко и достаточно представлены в публикациях. Опубликованные работы отражают основное содержание диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Основные положения диссертационной работы рекомендуется широко применять в любых медицинских учреждениях, оказывающих помощь детям, а также в учебно-педагогической деятельности неврологических и нейрохирургических, инфекционных, педиатрических кафедр высших учебных заведений и последиplomного образования, в научно-клинических центрах педиатрического профиля. Результаты диссертационного исследования получили признание как на государственном, так и на международном уровне в виде полученных отечественных и зарубежных патентов на изобретения. Основные положения диссертационного исследования используются в лекциях, семинарах и практических занятиях

на кафедрах инфекционных заболеваний у детей и психоневрологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность клиники ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России», СПбГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей», в БУЗ УР «Республиканская клиническая инфекционная больница МЗ УР, г. Ижевск, ГБУЗ «Городская детская больница №1 г. Казань МЗ Республики Татарстан, ФГБУЗ клиническая больница №8 ФМБА России, г. Обнинск, ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д.Середавина», Ленинградская область г. Гатчина ООО «Стомамедсервис», Севастопольская городская больница №6, Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения Детская городская клиническая больница №8, г. Челябинск, ГБУЗ города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы», ГБУЗ города Москвы «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы». Получено 24 акта внедрения, которые представлены в приложении диссертации.

Замечаний по выполненному диссертационному исследованию нет.

Заключение

Диссертационное исследование Елены Юрьевны Скрипченко на тему «Клинико-патогенетические детерминанты дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей» по специальности 14.01.11-Нервные болезни, выполненное при научном консультировании д.м.н., доцента Владимира Юрьевича Лобзина, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой осуществлено новое решение актуальной для неврологии, инфектологии и педиатрии научно-практической проблемы по оптимизации диагностических мероприятий при воспалительных заболеваниях центральной нервной

системы у детей, имеющей важное медико-экономическое и социальное значение. Диссертационное исследование по актуальности, современному методическому уровню, достоверности полученных результатов, их научной новизне и практической значимости полностью соответствует требованиям п. 9 и 10 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 с внесенными изменениями, утвержденными постановлениями Правительства от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор достоин присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11-Нервные болезни.

Отзыв на диссертацию обсужден и одобрен на заседании кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 5 от «29» января 2019 г.).

Заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии
и медицинской генетики педиатрического факультета,
д.м.н., профессор
(шифр специальности
14.01.11 Нервные болезни)

Заваденко Николай Николаевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1; тел.+7 (495) 434-14-22
E-mail: rsmu@rsmu.ru, сайт: <http://www.rsmu.ru>

