

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук доцента Пениной Галины Олеговны на диссертацию Скрипченко Елены Юрьевны «Клинико-патогенетические детерминанты дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей» по специальности 14.01.11– нервные болезни.

Актуальность темы выполненной работы

Актуальность диссертационного исследования Скрипченко Е.Ю. очевидна, поскольку воспалительные заболевания ЦНС занимают приоритетное место среди неврологической патологии и причин инвалидности у пациентов детского возраста. Самой недостаточно изученной и сложной проблемой является дифференциальная диагностика, поскольку традиционно принятые подходы отличаются субъективизмом, и, как правило, зависят от квалификации врача. В этой связи цель и задачи данного исследования являются приоритетными, отвечают потребностям такого раздела медицины, как неврология, и ориентированы на всестороннюю доказательную базу с математическим моделированием, повышающим диагностическую точность.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций

Проведенные исследования и полученные результаты достоверны, что подтверждается корректностью дизайна исследования, достаточным количеством больных, адекватными и современными методами обследования и статистического анализа. Под наблюдением автора находилось 300 детей с энцефалитами, диссеминированными энцефаломиелитами и рассеянным склерозом в возрасте от 3 месяцев до 17 лет, клинико-лабораторный мониторинг которых проводился в Головном профильном учреждении Российской Федерации ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России» за период 2013-2017 гг. Для решения поставленных задач автором работы применены современные методы обследования детей, такие как молекулярно-генетическая и

серологическая этиологическая верификация, конфокальная микроскопия, иммуноблоттинговое обследование, методы морфометрического, иммуногистохимического и гистологического исследования, мультигенное секвенирование при генетическом обследовании, МРТ диагностика в различных режимах и нейрофизиологическое обследование. Принимая во внимание всесторонний анализ фактического материала в сравнительном аспекте у детей с энцефалитами, диссеминированными энцефаломиелитами и рассеянным склерозом с применением корректных методов математической статистики, результаты, полученные в ходе исследования, вполне обоснованы, логичны, имеют мировую новизну и практически значимы.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций

Научная новизна исследования бесспорна. Доказано, что патогенез воспалительно-демиелинизирующих заболеваний нервной системы у детей многокомпонентный, в котором приоритетное значение имеет повреждение эндотелия сосудов, в том числе и церебральных, ассоциированное с хроническим инфекционным процессом, что приводит к пролонгированной эндотелиальной дисфункции, продолжительность и степень выраженности которой коррелирует с характером течения заболевания. Определены роль и место инфекционных возбудителей в формировании течения и исходов различных воспалительных заболеваний ЦНС у детей. Выявлено, что у больных с энцефалитами, диссеминированным энцефаломиелитом и рассеянным склерозом имеет место разная степень проницаемости гематоэнцефалического барьера, активации системного, интратекального гуморального иммунного ответа и индекса интратекального синтеза иммуноглобулина G, зависящих от нозологической формы, характера течения заболевания и спектра инфекционных возбудителей. Причем, при рассеянном склерозе выявлено наибольшее увеличение индекса интратекального синтеза иммуноглобулина G как при обострении, так в период ремиссии, что подтверждает непрерывно текущий патологический процесс. Установлено, что при рассеянном склерозе у детей имеет место выраженный

полиморфизм структурных изменений в разных отделах патологических очагов в зависимости от сроков их формирования, наличие параллельно текущих процессов демиелинизации и ремиелинизации, избирательный характер поражения ткани головного мозга с выраженными патологическими изменениями сосудов микроциркуляторного русла, ассоциированными с локальным инфицированием эндотелиоцитов нейротропными вирусами. Доказана высокая диагностическая и прогностическая значимость транскраниальной магнитной стимуляции и мультимодальных вызванных потенциалов при проведении дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей. Научно обоснованы показания для проведения биопсии головного мозга с диагностической целью. Представлено научное обоснование для генетического обследования детей с неблагоприятным течением органического поражения головного мозга на предмет поиска мутации в гене TNFRSF13B и в гене Toll-подобного рецептора 3. Разработаны многофакторные математико-статистические модели поэтапной дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза с диагностической способностью более 90%.

Значение результатов исследования для науки и практики

Результаты, полученные при выполнении данного исследования, имеют значение как для науки, так и для практики, поскольку на основании изученных механизмов патогенеза энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза, сравнительного анализа клинико-лабораторных данных выявлены научно-обоснованные детерминанты дифференциальной диагностики и разработана комплексная математико-статистическая модель поэтапной дифференциальной диагностики актуальных воспалительных заболеваний, внедрение которой в практическую работу способствует улучшению состояния здоровья детей. В этом смысле работа имеет большое социальное значение. Доказано, что исследование мультимодальных вызванных потенциалов у детей с энцефалитами, диссеминированными энцефаломиелитами и рассеянным склерозом в динамике, наряду с МРТ исследованием, является практически важным не только для

проведения экспрессной дифференциальной диагностики, но и для прогноза течения, и для мониторинга эффективности тактики ведения. Именно этот аспект исследования определяет высокую экономическую эффективность результатов работы. Научное обоснование расширения показаний для биопсии головного мозга и генетического обследования детей с неблагоприятным течением органического поражения головного мозга, способствует сокращению длительности диагностического поиска, оптимизации течения и исходов заболевания.

Результаты данного исследования могут быть использованы в медицинских учреждениях разного уровня для дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний ЦНС у детей, а также в образовательной деятельности в медицинских ВУЗах и профильных кафедрах на факультете повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей неврологов и врачей-экспертов. Результаты данного исследования с эффективностью внедрены в лечебно-диагностическую работу различных медицинских учреждений, среди которых клиника 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». Все это подтверждает высокую практическую значимость результатов данного исследования. Автором представлено 24 акта внедрения результатов исследования в различные медицинские учреждения Российской Федерации.

Обоснованность и достоверность основных положений и выводов

Основные положения, выносимые на защиту, соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Выводы (всего 10) обоснованы и логически вытекают из материалов диссертационного исследования. Представленные практические рекомендации доступны для широкого применения в практической работе.

Общая оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному плану и состоит из введения, шести глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы, включающего 331 источника, в том числе 130 отечественных и 201 зарубежных авторов, приложений. Текст иллюстрирован 64 таблицами, 88 рисунками и 27 клиническими примерами. Представленные автором результаты исследования в полной мере сформулированы в выводах и практических рекомендациях, отражающих цель, задачи исследования и обоснованность положений, выносимых на защиту.

Автореферат написан грамотно, последовательно, логично, доступно, отражает все основные результаты исследований.

По материалам диссертации 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. В ходе выполнения работы получено 4 патента на изобретение, в том числе 1 международный Евразийский, 3 – Российских.

Замечаний по представленному диссертационному исследованию нет. В работе имеются небольшие технические и стилистические погрешности, не снижающие ее общей ценности.

В дискуссионном плане хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. При наличии у пациента хронической персистирующей герпесвирусной инфекции, ассоциированной с неблагоприятным течением органического поражения головного мозга, рекомендуется генетическое обследование пациентов с поиском мутации в соответствующих генах. Возможно ли проведение такого исследования в субъектах Российской Федерации, или оно проводится только в специализированных институтах?

2. Какие меры профилактики целесообразно предложить с целью предотвращения тяжелых инфекционных поражений головного мозга у детей?

3. Предполагаете ли Вы включить комплекс многофакторных математико-статистических моделей дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей, разработанный Вами, в структуру Национального руководства или соответствующие клинические рекомендации с целью повышения качества диагностики этих заболеваний?

Заключение

Диссертационная работа Скрипченко Елены Юрьевны на тему «Клинико-патогенетические детерминанты дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей» по специальности 14.01.11– нервные болезни, выполненная при научном консультировании д.м.н. доцента Лобзина Владимира Юрьевича, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной народно-хозяйственной и научно-практической проблемы оптимизации диагностики и тактики ведения воспалительно-демиелинизирующих заболеваний ЦНС у детей, что имеет важное социальное значение. Диссертационная работа по актуальности, методическому уровню, достоверности представленных материалов, их научной новизне и практической значимости полностью соответствует современным 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.

Официальный оппонент,
профессор кафедры неврологии
медико-социальной экспертизы и реабилитации,
проректор по учебной и научной работе
ФГБУ ДПО СПбИУВЭК Минтруда России
доктор медицинских наук, доцент

Ученый секретарь,
доцент кафедры терапии, МСЭ и реабилитации №1
к.м.н.

Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург,
Большой Сампсониевский пр., д.11/12
Сайт <http://spbiuvek.ru>
Тел/факс секретаря: +7 (812) 542-14-45
Тел. оппонента +7(812) 542-07-95
E-mail: spbipde@mail.ru

«08» февраля 2019г.



Г.О. Пенина

Е.М. Углева