

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук профессора Елены Георгиевны Ключевой на диссертацию Елены Юрьевны Скрипченко «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 проведения данного исследования не вызывает сомнения, поскольку, частота диагностических ошибок при органических поражениях ЦНС достигает 25%. Частота ошибок обусловлена рядом особенностей: типичностью клинических проявлений при различных заболеваниях в начале болезни, полиморфизмом очаговой симптоматики, схожестью данных лабораторного обследования, отсутствием абсолютных критериев для постановки окончательного диагноза, что и объясняет эмпирическое направление дифференциально-диагностического поиска. Особенно эти проблемы имеют значение у пациентов детского возраста, у которых заболевание протекает на фоне ещё продолжающейся дифференциации нервной системы, высокой частоты инфицированности инфекционными агентами, преимущественно в виде сочетанных форм, что, безусловно, влияет на течение основного заболевания. Инновационных работ, касающихся дифференциальной диагностики различных воспалительных и демиелинизирующих заболеваний, единичное количество и, в основном, исследования затрагивают либо клинический, либо избирательно лабораторный аспект, в чем их недостаток. В этой связи обоснованным является направление исследования по разработке и апробации комплекса многофакторных математико-статистических моделей поэтапной дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей на основании многопрофильного сравнительного изучения клинико-патогенетических

аспектов их развития и установления клинико-лабораторных детерминант дифференциальной диагностики.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций

Достоверность результатов данного исследования бесспорна, поскольку количество наблюдаемых пациентов достаточное, использованы современные методы их обследования, корректны применяемые методы статистического анализа. Под наблюдением автора находилось 300 детей в возрасте от 3 месяцев до 18 лет, из них 120 детей с энцефалитами, 100 человек - с диссеминированными энцефаломиелитами, 80 человек - с рассеянным склерозом. Все дети наблюдались автором лично в клинике ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России» на протяжении 2013-2017 гг.

Обследование пациентов проводилось с использованием современных методов: иммуноблот, полимеразно-цепная реакция, иммуноферментный анализ, конфокальная микроскопия, методов морфометрического, иммуногистохимического и гистологического исследования, молекулярно-генетического исследования с применением высокопроизводительного мультигенного секвенирования, нейровизуализационного и нейрофизиологического обследования, включающего МРТ головного мозга, транскраниальную магнитную стимуляцию (ТКМС) и мультимодальные вызванные потенциалы (ВП). Всесторонний, скрупулёзный анализ фактического материала с позиции доказательной медицины, позволил автору сделать важные выводы, которые полностью отражают содержание работы, абсолютно обоснованы и имеют приоритетное практическое значение. Статистический анализ первичных данных проведен с помощью описательной, сравнительной параметрической, непараметрической и многофакторной статистики, корректен. Для определения главных детерминант, обеспечивших построение статистически значимых с высокой

классификационной способностью моделей дифференциальной диагностики органических поражений центральной нервной системы, автором использован дискриминантный анализ.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций

Научная новизна представленной работы бесспорна, поскольку исследование выполнено в соответствии с мировыми тенденциями. На основании наукометрического анализа доказательных исследований по определению клинических, инструментальных и лабораторных детерминант дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей, установлены достоверные данные их дифференциально-диагностической значимости. Доказана высокая диагностическая значимость транскраниальной магнитной стимуляции и мультимодальных вызванных потенциалов, уточнено их значение в диагностике и прогнозировании характера течения энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза. Выявлены нейрофизиологические параметры с высокой степенью предсказательной способности трансформации диссеминированного энцефаломиелита в рассеянный склероз, прогнозирования неблагоприятного течения рассеянного склероза и энцефалитов. Автором научно обоснована целесообразность проведения биопсии головного мозга с исследованием биопсийного материала с помощью широкой панели современных морфологических, иммуноморфологических методов в диагностически трудных случаях органического поражения нервной системы. Установлена локальная персистенция герпесвирусов в эндотелии микроциркуляторного русла головного мозга и клеточных элементах микроглии, что объясняет взаимосвязь хронической эндотелиальной дисфункции с локальной демиелинизацией в очагах при рассеянном склерозе и прогрессированием заболевания. В работе выявлено, что при воспалительно-

демиелинизирующих заболеваниях нервной системы иммунопатогенез определяется как наличием активных герпесвирусов, так и их спектром. Доказано, 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. Определен характер морфологических изменений мозговой ткани при рассеянном склерозе у детей, полученной с помощью прижизненной биопсии головного мозга. В исследовании дано научное обоснование для генетического обследования пациентов с органическим поражением центральной нервной системы на предмет поиска мутации в генах TNFRSF13B и Toll-подобного рецептора 3 при наличии хронической персистирующей герпесвирусной инфекции. Автором разработана методология персонализированного подхода к дифференциальной диагностике энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей с помощью комплекса многофакторных математико-статистических моделей поэтапной дифференциальной диагностики.

Значение результатов исследования для науки и практики

Всестороннее изучение и анализ этиологических, возрастных, половых, экстрацеребральных факторов, клинических, нейровизуализационных, иммунологических, генетических данных при энцефалитах, диссеминированных энцефаломиелитах и рассеянном склерозе у детей, позволили уточнить патогенетические механизмы, разработать инновационную технологию их дифференциальной диагностики на базе комплекса многофакторных математико-статистических моделей, что позволяет осуществлять дифференциальную диагностику данных заболеваний не только в стационарных, но и в амбулаторно-поликлинических учреждениях. Значимость результатов исследования

подтверждается использованием в практике разработанных моделей обеспечивающих высокую точность дифференциальной диагностики, исключая субъективизм. На основании уточнения роли и места транскраниальной магнитной стимуляции и мультимодальных вызванных потенциалов головного мозга у детей с энцефалитами, диссеминированными энцефаломиелиитами и рассеянным склерозом, доказано, что их использование в диагностике позволяет не только определять характер, тяжесть поражения головного мозга, но и выявлять субклинические нарушения функции центральной нервной системы, с помощью мониторинга контроля восстановительных процессов, что обеспечивает и прогноз исхода заболевания. В диагностически трудных случаях органического поражения ЦНС научно обоснована целесообразность стереотаксической биопсии головного мозга, что позволяет сократить сроки диагностического поиска, провести своевременную коррекцию терапии, тем самым улучшить исходы. Представленное автором научное обоснование для генетического обследования на предмет поиска мутации в гене TNFRSF13B и в гене, кодирующем белки Toll-подобного рецептора 3, пациентов с органическим поражением центральной нервной системы, имеющих хроническую вирусную инфекцию, способствует своевременному формированию тактики ведения пациентов и оптимизации исходов. Абсолютную научную новизну работы подтверждают итоговые результаты исследования, подтверждённые 4 патентами на изобретение.

Следует отметить, что, несмотря на, инновационность результатов проведенного исследования, они доступны, легко воспроизводимы, что обеспечивает их использование как в практической работе медицинских учреждений, так и в учебно-методической и образовательной работе на кафедрах повышения квалификации врачей разных специальностей и в медицинских высших учебных заведениях.

Результаты, полученные автором, широко внедрены в практическую работу различных учреждений России, о чем свидетельствуют полученные

24 акта внедрения. Это подтверждает высокую практическую востребованность результатов приоритетных инновационных научных исследований, проведенных в рамках данной работы.

Обоснованность и достоверность основных положений и выводов

Положения, выносимые на защиту, полностью соответствуют цели и задачам исследования. По результатам работы сформулировано десять абсолютно обоснованных выводов, а также определены практические рекомендации, позволяющие оптимизировать дифференциальную диагностику энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей, что имеет не только социальное значение, поскольку направлены на улучшение исходов тяжелых заболеваний нервной системы у детей, но и соответствующий экономический эффект.

Достоверность также подтверждается широкой представленностью результатов, полученных при выполнении данной работы, опубликованных в открытой печати, многократно обсуждаемых на Отечественных и Международных конгрессах и конференциях. 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.

Общая оценка структуры и содержания диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 387 страницах текста компьютерного набора, состоит из введения, 6 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, 25

приложений. Текст иллюстрирован 64 таблицами, 88 рисунками и 27 клиническими примерами.

Необходимо отметить, что в первой главе (обзор литературы) автором представлена глубокая, всесторонняя, современная информация по вопросам значимости инфекций в развитии заболевания, клинико-лабораторной диагностики и течения, патогенетических механизмов, а также генетические аспекты энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза, что позволяет обосновать необходимость дальнейшего совершенствования диагностики, изучения нерешённых проблем.

Убедительными данными являются представленные в главах (3,4,5,6) клинические примеры, наглядно подтверждающие клинические особенности, обоснование необходимости и рациональности использования конкретных дополнительных\обязательных методов исследований, сложности дифференциальной диагностики, отражающие многовекторные аспекты диссертационной работы.

Особой высокой оценки заслуживает применение автором многофакторного поэтапного моделирования с использованием дискриминантного анализа, что обеспечивало персонафицированную дифференциальную диагностику у детей с энцефалитом, диссеминированным энцефаломиелитом и рассеянным склерозом с высокой диагностической способностью на всех этапах., и как следствие, положительный прогноз и исход заболевания.

В заключении сформулированы лаконично и последовательно основные результаты исследования, определены перспективы дальнейшего изучения проблемы. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из представленных результатов, написаны конкретно, свидетельствуют о достижении поставленной цели и решении задач исследования.

Список литературы оформлен в соответствии с требованием действующего ГОСТ.

Автореферат написан грамотно, логично и информативно, достаточно полно отражает содержание и суть исследования и отвечает требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», оформлен в соответствии с требованиями действующего ГОСТ.

Рецензируемая работа принципиальных замечаний не вызывает. Это современное, основанное на значительном материале, исследование. Встречающиеся в тексте отдельные опечатки и стилистические неточности не влияют на качество изложения материала и не снижают научной и практической ценности диссертации.

Указанные замечания не снижают общей ценности и положительной оценки диссертационной работы, носят рекомендательный характер, не влияют на теоретические и практические результаты диссертации.

В качестве научной дискуссии автору предлагается ответить на следующие вопросы, которые возникли в ходе рецензирования диссертации:

1. Исходя из существующих представлений о патогенезе рассеянного склероза, не считаете ли Вы необходимым использование магнитно-резонансной флебографии в диагностике рассеянного склероза?
2. Toll-подобные рецепторы (TLR3), обеспечивающие функционирование врождённого иммунитета, отвечают за распознавание вирусных нуклеиновых кислот. Возможно ли считать обязательным у детей с вирусной микст - инфекцией (ВЭБ + ВГЧ 6 типа), как превентивное, генетическое исследование моногенной мутации в гене TLR3, для подтверждения/исключения генетической предрасположенности к энцефалитам?

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 завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение приоритетной научно-практической проблемы совершенствования дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний центральной нервной системы у детей, что имеет важное народно-хозяйственное 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.

Официальный оппонент
 профессор кафедры неврологии
 им. акад. С.Н. Давиденкова
 ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова
 Минздрава РФ
 д.м.н., профессор
 «07» февраля 2019 г.

 Е. Г. Ключева

Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41
 Тел.: +7 (812) 303-50-00
 Веб-сайт: <http://www.szgmu.ru>

Ученый секретарь ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова
 Минздрава России
 доктор медицинских наук,
 профессор



Н.В. Бакулина