

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук профессора Шулешовой Натальи Викторовны на диссертацию Скрипченко Елены Юрьевны «**Клинико-патогенетические детерминанты дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей**», представленную к защите в диссертационный совет Д 208.054.02 при ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.11–нервные болезни

Актуальность темы выполненной работы

Представленная диссертационная работа безусловно актуальна и своевременна. Ее актуальность обусловлена высокой частотой органического поражения ЦНС у детей, повсеместной распространенностью энцефалитов и демиелинизирующих поражений нервной системы, их тяжелыми социальными последствиями, связанными с инвалидизацией и летальностью. Частота инфекционных поражений нервной системы у детей составляет 3-5% всех инфекционных заболеваний детского возраста, а частота достоверного детского рассеянного склероза составляет 4-5% от частоты у взрослых, дебютируя в детском и подростковом возрасте в 7-10% случаев. Схожесть клинических проявлений энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов, и рассеянного склероза в дебюте болезни, вариабельность клинического течения, большая частота перехода в хроническую форму течения, а также отсутствие четких клинических и лабораторных критериев постановки правильного диагноза и субъективный подход к дифференциальной диагностике этих заболеваний обусловили необходимость проведения данной работы. В этой связи для разработки комплекса многофакторных математико-статистических моделей поэтапной дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей автором было выбрано приоритетное направление исследования по определению клинико-лабораторных и инструментальных показателей. В целом проведена комплексная оценка

клинических, этиологических, нейрофункциональных, нейровизуализационных, иммунных, патобиохимических, морфологических и генетических данных.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций

Достоверность проведенных исследований подтверждается достаточным количеством обследованных пациентов (300 больных детей), избранными современными методиками исследования, корректностью использования методов статистической обработки материала. В работу было включено 120 детей с энцефалитами в возрасте от 3 мес. до 17 лет, 100 пациентов с диссеминированными энцефаломиелитами в возрасте от 1 года до 17 лет и 80 больных с рассеянным склерозом в возрасте от 10 до 17 лет, поступивших в ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России за 5-летний период, с 2013 по 2017 гг.

Применены современные методы этиологической диагностики, такие как полимеразно-цепная реакция, иммуноферментный анализ, иммуноблот, конфокальная микроскопия, молекулярно-генетическое исследование с применением высокопроизводительного мультигенного секвенирования, методы морфометрического, иммуногистохимического и гистологического исследования, нейровизуализационное, нейрофизиологическое обследование. Благодаря тщательному анализу большого фактического материала высказанные автором в порядке обобщения полученных результатов суждения и предложения логично вытекают из сути работы, они достаточно обоснованы и, несомненно, имеют большое практическое значение. Автором проведена корректная математическая обработка всего первичного материала с применением современных пакетов прикладных программ.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций

Научная новизна данного исследования не вызывает сомнения. Благодаря проведенным исследованиям предложена инновационная методология персонализированного подхода к дифференциальной диагностике энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей. С

помощью комплекса многофакторных математико-статистических моделей поэтапной дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза в зависимости от индивидуальных клинических, инструментальных и лабораторных показателей становится возможным с высокой диагностической способностью (87-100%) проводить дифференциальную диагностику этих заболеваний как в амбулаторно-поликлинических учреждениях, так и в условиях различных профильных стационаров. Доказана высокая диагностическая значимость в практической работе таких методов исследования, как транскраниальная магнитная стимуляция и мультимодальные вызванные потенциалы. Уточнено значение этих методов в диагностике, прогнозировании характера течения заболевания и мониторинге ведения пациентов с энцефалитами, диссеминированными энцефаломиелитами и рассеянным склерозом. Е.Ю.Скрипченко доказано, что выявленные нейрофункциональные параметры с высокой предсказательной способностью позволяют судить о трансформации диссеминированных энцефаломиелитов в рассеянный склероз, а также прогнозировании неблагоприятного течения рассеянного склероза и энцефалитов. Автором было показано, что энцефалиты, диссеминированные энцефаломиелиты и рассеянный склероз у детей имеют гендерные различия, достоверно отличаются возрастом дебюта болезни; клиническими проявлениями в дебюте и в периоде разгара заболевания; этиологическим спектром выявляемых инфекционных агентов; нейровизуализационной картиной изменений на МРТ и их динамикой; характером течения патологического процесса; патобиохимическими и иммунными нарушениями, в том числе и интратекральными. Е.Ю.Скрипченко установлено, что при воспалительно-демиелинизирующих заболеваниях нервной системы иммунопатогенез как системный, так и локальный определяется спектром выявленных герпесвирусов. Ею было определено, что наиболее прогностически неблагоприятными ассоциациями при энцефалитах являются сочетания вируса варицелла зостер с вирусом герпеса человека 6 типа и при диссеминированных энцефаломиелитах и рассеянном склерозе – вируса Эпштейна-Барр с вирусом герпеса человека 6 типа. Было доказано очень важное значение васкулитов, ассоциированных с инфекцией, в патогенезе воспалительно-демиелинизирующих

заболеваний нервной системы. В диагностически трудных случаях органического поражения нервной системы у детей научно обоснована целесообразность стереотаксической биопсии головного мозга с исследованием биопсийного материала с помощью широкой панели современных морфологических, иммуноморфологических и этиологических методов. Изучен характер морфологических изменений мозговой ткани при рассеянном склерозе у детей. Автором выявлена локальная персистенция герпесвирусов в эндотелии микроциркуляторного русла головного мозга и клеточных элементах микроглии и высказана гипотеза о возможной взаимосвязи хронической эндотелиальной дисфункции, демиелинизации и прогрессирования заболевания. Представлено научное обоснование для генетического обследования пациентов с энцефалитами, диссеминированными энцефаломиелитами и рассеянным склерозом при наличии хронической персистирующей герпесвирусной инфекции, ассоциированной с неблагоприятным течением органического поражения головного мозга, на предмет поиска мутации в гене TNFRSF13B и редкого варианта Toll-подобного рецептора 3 (PolyPhen2, SIFT, MutationTaster).

Значение результатов исследования для науки и практики

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в том, что на основании проведенного исследования разработана стратегия персонализированного подхода к дифференциальной диагностике воспалительных заболеваний ЦНС у детей с помощью комплекса многофакторных математико-статистических моделей поэтапной дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей. Модели отличаются высокой диагностической способностью (87-100%). Причем дифференциальную диагностику с помощью предлагаемых моделей можно проводить как в амбулаторно-поликлинических учреждениях, так и в условиях различных профильных стационаров, что имеет социальное значение. Отработаны нейрофизиологические параметры с высокой предсказательной способностью трансформации диссеминированных энцефаломиелитов в рассеянный склероз, прогнозирования неблагоприятного течения рассеянного склероза и энцефаломиелитов, позволяющие проводить своевременную коррекцию тактики ведения пациентов, что в свою очередь способствует оптимизации исходов.

Доказано, что исследование мультимодальных вызванных потенциалов у детей с энцефалитами, диссеминированными энцефаломиелитами и рассеянным склерозом в динамике, наряду с МРТ, является значимым как для скрининговой дифференциальной диагностики, прогноза течения, так и для мониторинга эффективности лечения больных, с чем связана экономическая эффективность. Выявлено, что методы нейрофункциональной диагностики, такие как транскраниальная магнитная стимуляция и вызванные потенциалы головного мозга разных модальностей, в том числе зрительные, когнитивные, акустические, соматосенсорные, с оценкой показателей проводимости и амплитудных параметров ответов у пациентов с энцефалитами, диссеминированными энцефаломиелитами и рассеянным склерозом позволяют определять характер, тяжесть поражения головного мозга, выявлять субклинические нарушения функции ЦНС, а также проводить мониторинг восстановительных процессов и прогнозировать различные исходы заболевания. Научно обоснована в диагностически трудных случаях органического поражения ЦНС целесообразность стереотаксической биопсии головного мозга с исследованием биопсийного материала с помощью широкой панели современных морфологических, иммуноморфологических и этиологических методов, что позволяет повысить эффективность диагностики, своевременно определить стратегию ведения пациента и тем самым улучшить исходы.

Полученные данные 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.

Обоснованность и достоверность основных положений и выводов

Диссертация Е.Ю.Скрипченко содержит обширный клинический материал. В исследовании содержатся результаты комплексного обследования 300 пациентов детского возраста с энцефалитами, диссеминированными энцефаломиелитами и рассеянным склерозом в различные периоды заболевания, прослеженных в динамике. С помощью многочисленных самых современных методов исследования автором выработана стратегия персонализированного подхода к дифференциальной диагностике воспалительных заболеваний ЦНС у детей.

Предложены математико-статистические модели прогнозирования течения и исходов этих патологических состояний.

Основные положения, выносимые на защиту, соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Выводы (всего 10) обоснованы и логически вытекают из материалов диссертации. Представленные практические рекомендации позволяют усовершенствовать диагностику воспалительно-демиелинизирующих заболеваний ЦНС у детей.

Объем и полнота проведенного исследования, репрезентативные объемы выборок обследованных больных, применение современных методов исследований и адекватного статистического анализа данных обеспечивают достоверность и обоснованность проведенной научной работы.

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.

Материалы диссертации представлены на международных, национальных конгрессах, симпозиумах, ежегодных научно-практических конференциях: Балтийском конгрессе по детской неврологии, СПб, 2013-2018 г.; Ежегодном конгрессе неврологов и нейрохирургов Санкт-Петербурга и Северо-Западного Федерального округа РФ с международным участием «Инновации в клинической неврологии», СПб, 2013-2018 г.г.; Всемирном Конгрессе Неврологов WCN (Вена, 2013; Сантьяго, 2015; Киото, 2017); Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика», СПб, 2013-2017 г.г.; Российском конгрессе с международным участием «Давиденковские чтения» (СПб, 2013-2018 г.г.); 13th International Child Neurology Congress (ICNC), Brazil, Iguazu Falls, 2014; 8 Российской конференции «Нейроиммунопатология», Москва, 2014; Всероссийской научно-практической конференции «Герпесвирусные инфекции. Проблемы и перспективы терапии», СПб, 2015 г; 11 th European Paediatric Neurology Society Congress (Вена, 2015); V International symposium

«Interaction of the nervous and immune systems in health and disease», СПб, 2015 г.; VII Сибирской межрегиональной научно-практической конференции «Аутоиммунные заболевания нервной системы – единство и многообразие», Новосибирск, 2015; II конгрессе Российского комитета исследователей рассеянного склероза «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. Вопросы патогенеза, диагностики и терапии», Ярославль, 2015; V International symposium “Interaction of the nervous and immune systems in health and disease”, СПб, 2015; Международной (русскоязычной) неврологической Школе в Судаке «Инновации в клинической неврологии», Судак, 2015-2018 гг.; Научно-практической конференции «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация», СПб, 2016-2017 г.; Всероссийской научно-практической конференции «Демиелинизирующие заболевания центральной и периферической нервной системы. Редкие и атипичные формы», Ярославль, 2017 г.; European Congress of clinical Neurophysiology ECCN, Будапешт, 2017 г.; Всероссийской конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз», СПб, 2015-2017г.г.; Научно-практической конференции «Диагностическая и терапевтическая магнитная стимуляция», СПб, 2017г.; V Всероссийском форуме «Наши дети. Здоровье детей и факторы его формирующие», СПб, 2017г.; Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», Москва, 2017, 2018 г.; IX научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии», СПб, 2017 г.; XX Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, 2018 г.; Конгрессе с международным участием «Здоровые дети — будущее страны», СПб, 2018; «Дегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы», СПб, 2018.

Результаты настоящего исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу различных медицинских учреждений, таких как клинику 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», ООО «Стомамедсервис»,

Ленинградская область г. Гатчина, «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.

Общая оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному плану и 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, 2 приложений. Текст иллюстрирован 64 таблицами, 88 рисунками и 27 клиническими примерами.

Во введении обоснован выбор темы диссертационной работы, ее актуальность; определены цель и задачи исследования; описана научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

В первой главе приведен обзор современной литературы (отечественной и зарубежной) по теме диссертации. Описано современное состояние проблемы клинико-лабораторной диагностики и прогнозирования течения энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей, патогенетические механизмы, роль инфекций и генетических факторов в их развитии. Видно, что автор глубоко понимает исследуемую проблему.

Во второй главе «Общая характеристика больных и методов исследования» даны общая характеристика обследованных групп пациентов, подробное описание использованных в работе тестов и методов исследования, приведены методы статистической обработки.

В третьей главе приведены результаты клинических и лабораторных аспектов дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза, а также сравнительная характеристика

клинических проявлений и инфекционных возбудителей в цереброспинальной жидкости у обследованных больных.

Четвертая глава посвящена дифференциально-диагностическим паттернам нейровизуализационной и нейрофизиологической диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей. Оценивается прогноз исходов энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза с помощью ROC анализа.

В пятой главе рассматриваются сравнительные аспекты патогенетических механизмов энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей. Обсуждается этиологический аспект иммунопатогенеза энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза; дается сравнительная характеристика лабораторных показателей проницаемости гематоэнцефалического барьера и интратекального синтеза иммуноглобулина G при этих заболеваниях. Отдельно анализируются клинико-лабораторные показатели при разных нозологических формах. Много внимания уделено повреждению эндотелия сосудов, ассоциированному с хронической инфекцией и его роли в патогенезе демиелинизирующих заболеваний ЦНС у детей. В этой же главе на основании аутопсийного материала приводится морфологическая характеристика поражения головного мозга при различных воспалительных заболеваниях ЦНС у детей и дается характеристика генетических мутаций у детей с энцефалитами, имеющими хроническую вирусную инфекцию.

В главе шесть предлагается и обосновывается важность поэтапного моделирования дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей.

Представленные автором результаты исследования полностью сформулированы в выводах и практических рекомендациях, отражающих цель, задачи исследования и обоснованность положений, выносимых на защиту.

Автореферат написан логично, доступно, отражает все основные результаты исследований, диссертация и автореферат содержат достаточное количество таблиц и иллюстраций.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Имеются незначительные стилистические и технические погрешности, которые не влияют на положительную оценку проведенной огромной работы.

В ходе анализа диссертации возникли следующие дискуссионные вопросы:

1. Какие факторы у детей определяют переход диссеминированного энцефаломиелита в рассеянный склероз и какие основные диагностические методы лучше для этого использовать в амбулаторной практике?
2. Применяется ли и как часто в России и за рубежом биопсия головного мозга у детей и из очагов какой локализации предпочтительнее забирать материал? Какие осложнения имели место у пациентов, которым делали биопсию мозга в вашем исследовании?

Заключение

Диссертационная работа Скрипченко Елены Юрьевны на тему «Клинико-патогенетические детерминанты дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук 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 научно-практической проблемы совершенствования диагностики 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 диссертациям на соискание ученой степени доктора

