

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
член-корр. РАН, д.м.н., профессор
Ю.С.Полушин
« » 2016 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертационной работы Фоминцевой Марии Валерьевны: на тему: «Ранняя клиничко-инструментальная и лабораторная диагностика рассеянного склероза», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.11 – нервные болезни и 14.03.03 – патологическая физиология.

Актуальность темы

Своевременная диагностика, изучение патогенеза и выбор верной стратегии лечения рассеянного склероза являются одними из самых актуальных и обсуждаемых вопросов в современной неврологии ввиду социальной значимости, мультифакториальности, клинической и патогенетической гетерогенности, этиологической неизученности, относительной неспецифичности первых симптомов или их отсутствия на ранних этапах болезни. Заболевание характерно для молодых людей, чаще – женщин, протекает преимущественно с поражением белого вещества головного и спинного мозга, сопровождается образованием очагов воспаления, демиелинизации и дегенерации. Провоцирующим фактором для запуска иммунопатологических процессов при развитии рассеянного склероза в ряде случаев являются возбудители персистирующей инфекции,

чему благоприятствует ослабленный генетический контроль иммунного ответа. Представление о клиническом фенотипе РС формируется на основании объективных данных и данных анамнеза. Однако, поскольку течение заболевания представляет собой динамический процесс, клинический подтип рассеянного склероза может изменяться. В настоящее время диагностика рассеянного склероза осуществляется с помощью совокупности клинических критериев и параклинических тестов, при этом гипердиагностика РС при наличии у пациента симптомов, обусловленных не РС, наблюдается у 5-12 % больных, а гиподиагностика, связанная с первоначальным отсутствием критериев достоверного РС, наблюдается в 5%-58% случаев, причем особенно часто – при наличии неспецифических сенсорных симптомов (Lycklama a Nijeholt G.L. et al., 1997; Gasperini C. 2001; Levin N., Mor M., Ben-Hur T. 2003; Khorvash F. et al., 2013). Электрофизиологические методы диагностики, такие как мультимодальные вызванные потенциалы головного мозга, количественное сенсорное тестирование и электроэнцефалография призваны дополнить клинические данные с целью выявления очагового повреждения ЦНС на ранних этапах развития заболевания.

Исходя из выше сказанного, автором была сформулирована **цель исследования:** Оптимизация ранней диагностики рассеянного склероза с использованием комплекса электрофизиологических, лабораторных и нейровизуализационных методов.

Научная новизна исследования

Автором выполнена инструментальная оценка функции соматосенсорной системы с применением соматосенсорных вызванных потенциалов и количественного сенсорного тестирования, что, в сочетании с данными клинического, нейровизуализационного обследования, данными зрительных вызванных потенциалов, ЭЭГ, вирусологического и иммунологического обследований дополняет представление об очаговом повреждении нервной системы и оптимизирует диагностику рассеянного

склероза. В работе проанализированы особенности клиники и течения рассеянного склероза с выделением группы больных с эпилептическими припадками и эпилептиформной активностью на ЭЭГ. Показана связь локальных изменений и эпилептиформной активности с высокой скоростью прогрессирования заболевания. Автором установлена связь повышения порогов температурной и вибрационной чувствительности по данным количественного сенсорного тестирования с прогрессированием рассеянного склероза.

Практическая значимость

Практическая значимость работы определяется возможностью использовать результаты исследования как в практической деятельности неврологических отделений, так и в научно-исследовательском и учебном процессах. Полученные автором данные подтверждают необходимость комплексного применения вызванных потенциалов, количественного сенсорного тестирования, ЭЭГ, МРТ, ПЭТ, вирусологического и иммунологического лабораторных методов у больных рассеянным склерозом, что позволяет оптимизировать раннюю диагностику заболевания. В работе показано, что для ремитирующе-рецидивирующего типа течения рассеянного склероза наиболее характерен дебют с чувствительных расстройств, ретробульбарного неврита; для ремитирующе-прогрессирующего течения типично начало с чувствительных и двигательных расстройств; первично-прогредиентное течение рассеянного склероза отличается началом преимущественно с двигательных нарушений. Отмечено, что в отдельных случаях (1,02 %) дебют рассеянного склероза у взрослых может быть представлен эпилептическими припадками. Автором доказано, что одновременное исследование вызванных потенциалов различной модальности позволяет диагностировать поражение зрительного нерва, спинного мозга и ствола головного мозга до развития клинических симптомов многоочаговой демиелинизации и подтверждает раннее прогностическое значение афферентных нарушений по сравнению с

эфферентными. Установлено, что количественное сенсорное тестирование температурной и вибрационной чувствительности позволяет проводить раннюю топическую диагностику поражения слабомиелинизированных и немиелинизированных нервных волокон, что расширяет представление о патологических процессах при рассеянном склерозе. По данным ЭЭГ в дебюте и при клинически доказанном заболевании у 64,24 % больных рассеянным склерозом выявлены локальные изменения биопотенциалов головного мозга и эпилептиформная активность. Это являлось негативным прогностическим критерием предуготовленности мозга к формированию фокусов демиелинизации и было подтверждено МРТ и ПЭТ исследованиями. Иммунологические исследования крови и ликвора с количественным определением содержания свободных легких цепей иммуноглобулинов, цитокинового, интерферонового статуса, сенсibilизации лимфоцитов к основному белку миелина, а также наличие антигенов вируса Эпштейна — Барр и вируса герпеса человека 6 типа позволяют на стадии клинически изолированного синдрома (КИС) диагностировать аутоиммунный характер поражения нервной системы и вирус-ассоциированные особенности патогенеза заболевания. Таким образом, разработанный автором алгоритм комплексной клинко-инструментальной и лабораторной диагностики дебюта и ранних этапов рассеянного склероза существенно улучшает прогнозирование течения заболевания, позволяет выявлять его патогенетические особенности и рекомендовать обоснованно дифференцированную терапию.

В результате выполненной работы автором сформулированы рекомендации по использованию результатов исследования: Все пациенты с подозрением на наличие рассеянного склероза и при отсутствии клинических и нейровизуализационных признаков многоочагового поражения ЦНС должны направляться на исследование мультимодальных вызванных потенциалов с целью ранней диагностики и прогноза заболевания. При дебюте РС следует обязательно проводить исследование ЦСЖ на наличие

свободных легких цепей каппа и лямбда и антигенов вируса Эпштейна-Барр и вируса герпеса человека 6 типа для обоснования адекватной терапии. Иммунологические исследования крови должны включать в себя определение цитокинового, интерферонового статуса и сенсibilизации лимфоцитов к мозгоспецифическим антигенам.

Значимость данного алгоритма обследования подтверждает акт внедрения результатов работы в учебные программы кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России и в практическую работу отделений неврологии этого же учреждения.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на кафедре неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава РФ. Материалы диссертации прошли широкую апробацию, были представлены на 4 всероссийских научно-практических конференциях. По теме диссертации опубликовано 25 печатных работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки РФ.

Общая оценка диссертационной работы

Диссертация изложена на 151 странице машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы, приложения. В работе содержится достаточное количество иллюстраций: 24 рисунка, 33 таблицы. Указатель литературы включает работы 53 отечественных авторов и 189 зарубежных источников.

Основная часть обзора литературы посвящена существующим в настоящее время представлениям о патогенезе, клинической картине и методах диагностики рассеянного склероза. На основании данных литературного обзора автор формулирует несколько основных направлений, послуживших поводом для постановки цели и задач собственных

исследований. Описаны материалы исследования, специфика его отбора, клинико-инструментальные и лабораторные методы обследования, которые современны, информативны и адекватны целям и задачам. Приведены данные клинического, нейрофизиологического, нейровизуализационного и лабораторного обследования 197 больных рассеянным склерозом. В заключении приводится обсуждение полученных результатов и их оценка. Автору удалось на основании анализа полученных результатов изучить клинические особенности дебюта рассеянного склероза при разных типах течения заболевания; установить соотношение клинико-неврологических данных, структурных нарушений нервной системы по данным вызванных потенциалов, КСТ, ЭЭГ, МРТ и ПЭТ, а также результатов иммунологических и вирусологических лабораторных исследований у больных рассеянным склерозом; оценить диагностическую значимость изменений, выявленных при нейрофизиологическом обследовании в комплексной диагностике рассеянного склероза; на основании полученных результатов разработать алгоритм ранней диагностики рассеянного склероза.

Автореферат и публикации по теме диссертации достаточно полно отражают основные положения работы.

Обоснованность и достоверность полученных результатов. Достаточный объем наблюдений, использование современных исследований и тестов, адекватные методы статистической обработки полученных данных позволяют заключить, что рецензируемая работа выполнена на высоком научно-методическом уровне, результаты исследований являются достоверными, выводы и практические рекомендации научно обоснованными.

Изложенные восемь выводов логично вытекают из поставленных целей и задач исследования, являются информативными, четко аргументированы и полностью отражают полученные результаты работы.

В дальнейшем результаты диссертационной работы рекомендуются к внедрению в работу неврологических отделений и амбулаторно-поликлинических учреждений.

В тексте диссертации имеются некоторые стилистические ошибки. Принципиальных замечаний по работе нет.

Имеются некоторые вопросы, требующие пояснения:

1. Как Вы трактуете такие особенности дебюта рассеянного склероза при разных типах течения как преобладание чувствительных расстройств при ремиттирующе-рецидивирующем течении и двигательных – при первично-прогрессирующем?
2. Какие методы терапии Вы рекомендуете, исходя из полученных результатов, пациентам, у которых выявляется герпетическая микстинфекция?

Поставленные вопросы носят дискуссионный характер, не являются принципиальными, и не снижают общей положительной оценки.

Заключение

Диссертационная работа Фоминцевой Марии Валерьевны на тему: «Ранняя клинико-инструментальная и лабораторная диагностика рассеянного склероза», выполненная на базе ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» при научном руководстве доктора медицинских наук профессора Головкина В.И. и доктора медицинских наук доцента Жулёва С.Н., является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи – Оптимизация ранней диагностики рассеянного склероза с использованием комплекса электрофизиологических, лабораторных и нейровизуализационных методов. Работа имеет научную

новизну и практическую значимость. Основные положения диссертации и выводы являются научно обоснованными.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости полученных данных представленная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (с изменениями от 21.04.2016 г. №335) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.11 – нервные болезни и 14.03.03 – патологическая физиология.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры неврологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России и кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол № 4 от 13 октября 2016 года.

Заведующий кафедрой неврологии и клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России
академик РАН, заслуженный деятель науки,
лауреат Государственной премии Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор



А.А. Скоромец А.А. Скоромец

Профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России
д.м.н., профессор



В.Ф. Митрейкин

В.Ф. Митрейкин

197022, Санкт-Петербург, Льва Толстого ул., д. 6-8.

тел: 8 812 234 16 25, 3387641, e-mail: askoromets@gmail.com

Подпись руки заверяю: *А.А. Скоромец*
Вед. документовед: *Л.В. Смирнова*

«13» 10 2016 г.

Подпись руки заверяю: *В.Ф. Митрейкин*
Вед. документовед: *Л.В. Смирнова*

«13» 10 2016 г.