

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Ананьевой Наталии Исаевны на диссертационное исследование Кукота Ульяны Александровны «Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике младенческих эпилептических энцефалопатий», представленное к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Актуальность темы диссертационного исследования «Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике младенческих эпилептических энцефалопатий» Кукоты Ульяны Александровны неоспорима.

И, если вопрос о тех структурно-функциональных изменениях, которые выявляются при эпилепсии, широко обсуждается в литературе, то проблема диагностики младенческих эпилептических энцефалопатий и возможности методов нейровизуализации при этих состояниях до конца не решена.

Термин «эпилептическая энцефалопатия» (ЭЭ) используется для обозначения гетерогенной группы заболеваний, характеризующихся частыми полиморфными судорожными пароксизмами, резистентными к противосудорожной терапии, и «агрессивной» межприступной эпилептиформной активностью, ассоциированной с выраженной задержкой психомоторного развития .

Эпилептические энцефалопатии (ЭЭ) — группа прогрессирующих заболеваний различной этиологии, которые проявляются нейрокогнитивным дефицитом и эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме. ЭЭ составляют около 15% от всех форм эпилепсии детского возраста и до 40% от всех эпилептических приступов, возникающих в первые 3 года жизни. Выделение этих состояний в самостоятельную группу заболеваний продолжил Н. Gastaut в 1964 г. Он предложил в качестве обязательного симптома ЭЭ прогрессирующую умственную отсталость, считая ее следствием межприступной эпилептической активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). На связь нейропсихологического дефицита и непрерывной или преходящей межприступной пароксизмальной активности на ЭЭГ указывали W. Landau и F. Kleffner в первом описании одноименного синдрома еще в 1957 г.

В 2006 г. J. Engel определяет ЭЭ как состояния, «в основе нейродегенеративных изменений или психомоторной задержки которых лежит сама эпилепсия», в отличие от лежащих в основе других синдромов метаболических, дегенеративных или энцефалитических процессов, тем самым исключая эти конкретные прогрессирующие

патологии из этиологического спектра ЭЭ. Однако впоследствии аргументы в пользу пересмотра этой концепции и включения в эту группу различных по этиологии заболеваний были сформулированы G. Carovilla и соавт. Они предложили новое определение эпилептических энцефалопатий — «прогрессирующие состояния различной этиологии, которые могут вызывать неврологический дефицит как сами по себе, так и за счет эпилепсии». Распространенность ЭЭ окончательно не установлена. В немногочисленных работах зарубежных авторов имеются указания только на долю ЭЭ в структуре заболеваний, сопровождающихся судорожным синдромом в детском возрасте, которые составляют около 15% от всех форм эпилепсии детского возраста и около 40% от всех судорог, возникающих в первые 3 года жизни. Наиболее часто диагностируются ранние ЭЭ, возникающие в неонатальном или раннем детском возрасте.

Особое место занимают ранние младенческие эпилептические энцефалопатии (МЭЭ), наиболее распространенная клиническая классификация которых представлена С. Panayiotopoulos в 2005 г. и затем модифицирована рядом авторов и включает в себя 10 следующих синдромальных форм: 1. Ранняя миоклоническая энцефалопатия. 2. Синдром Отахары. 3. Синдром Веста. 4. Синдром Драве. 5. Синдром Леннокса—Гасто. 6. Синдром Ландау—Клеффнера. 7. Синдромы с продолженной спайк-волновой активностью во сне (кроме синдрома Ландау—Клеффнера). 8. Миоклонический статус непрогрессирующих энцефалопатий. 9. Злокачественная эпилепсия детства с мигрирующими парциальными судорогами. 10. Синдром Дузе. В основу предложенной систематики ЭЭ положены особенности клинических проявлений и ЭЭГ картины. Но важно, что в каждую из выделяемых групп входят заболевания, имеющие различную этиологию.

Еще несколько десятилетий назад ранние младенческие эпилептические энцефалопатии (МЭЭ) имели исключительно клинико-электроэнцефалографическую (ЭЭГ) классификацию, но к 2016 г. было идентифицировано 35 генов, ответственных за возникновение ранней младенческой эпилептической энцефалопатии (МЭЭ), а для ряда мутаций были разработаны дифференцированные подходы к терапии. Генетические факторы играют определенную роль в развитии патологии примерно у 70—80% пациентов.

При ряде синдромов, например, синдроме Веста описываются структурные повреждения головного мозга: пороки развития, инсульты, травмы, инфекции, туберозный склероз; при ЭЭ с продолженной спайк-волновой активностью во сне инсульты с порэнцефалическими кистами, лейкомаляция, полимикрогирия, кортикальная дисплазия; при миоклоническом статусе непрогрессирующих энцефалопатий пороки развития коры, постгипоксические изменения. Однако для многих синдромов структурные изменения не

описаны и тяжесть состояния определяется митохондриальными болезнями и другими заболеваниями обмена веществ.

Попытки выявить при этих состояниях те или иные структурные изменения, сопоставить эти изменения со структурными изменениями в рамках тех или иных других эпилептических синдромов (факоматозов, опухолей и т.д.) предпринимаются редко.

Поэтому актуальность исследования несомненна и определяется необходимостью максимально ранней и точной диагностики патогенетических вариантов эпилепсий для выбора методов лечения и определения дальнейшего прогноза.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе показано, что характерными структурными изменениями при младенческих эпилептических энцефалопатиях являются внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), пороки развития головного мозга, порэнцефалические кисты, последствия острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), глиоз, мультикистозные изменения, туберозный склероз.

Доказано, что структурные изменения при младенческих эпилептических энцефалопатиях являются не только полиморфными, но и во многом зависят от наличия того или иного варианта младенческой энцефалопатии, при этом могут наблюдаться дополнительные нозоспецифические особенности.

Доказано, что при младенческих эпилепсиях без специфических электроэнцефалографических (ЭЭГ) паттернов наличие гипоксически-ишемических поражений достоверно ассоциировано с наличием ВЖК, атрофии мозолистого тела, гидроцефалией, глиозом, порэнцефалическими кистами, последствиями ОНМК. При синдроме Веста наличие гипоксически-ишемических поражений достоверно ассоциировано с атрофией головного мозга, атрофией мозолистого тела; при синдроме Отахара и синдроме Леннокса-Гасто – с глиозом.

Впервые описаны клинико-томографические корреляции между структурными изменениями головного мозга и предшествующими, текущими и будущими клиническими событиями. Наличие недоношенности в анамнезе, так же, как и необходимость в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), характеризуется широким спектром структурных изменений, выявляемых при МРТ, как при младенческих эпилепсиях без специфических ЭЭГ-паттернов, так и при синдроме Веста.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В клиническую практику предлагается внедрить методику прицельного исследования медиобазальных отделов височных долей с соответствующей ориентацией срезов и построением реконструкций в различных плоскостях, применение которой дает возможность высокоточной детальной визуализации области гиппокампов и парагиппокампальных структур.

Наличие высокой частоты эпилептических приступов характеризуется ограниченным спектром структурных изменений, выявляемых при МРТ при младенческих эпилепсиях без специфических ЭЭГ-паттернов, в то же время со специфическими ЭЭГ-паттернами с высокой частотой эпилептических приступов достоверных корреляций, выявляемых при МРТ исследовании, не обнаружено.

Наличие последствий ОНМК характеризуется многообразием изменений при МРТ у пациентов с младенческими эпилепсиями без специфических ЭЭГ-паттернов, в то же время у пациентов с младенческими эпилептическими энцефалопатиями со специфическими ЭЭГ-паттернами спектр изменений, выявляемых при МРТ, является ограниченным – при синдроме Веста имеют место достоверные корреляции с наличием гидроцефалии и глиоза, а при синдроме Отахара и синдроме Леннокса-Гасто подобные корреляции не выявляются.

Мультикистозные поражения мозга могут служить предиктором неблагоприятного (летального) исхода у пациентов при любых вариантах младенческих эпилептических энцефалопатий, а при синдроме Веста дополнительным предиктором может служить туберозный склероз.

Таким образом, МРТ головного мозга при младенческих эпилептических энцефалопатиях может использоваться как для уточнения локализации эпилептического очага, так и для прогнозирования течения и исхода заболевания.

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ДИССЕРТАЦИИ, ДОСТОВЕРНОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ

Текст диссертации приведен в соответствие с ГОСТ Р 7.0.11-2011 и содержит все необходимые разделы, такие как введение, обзор литературы, главу, представляющую материалы и методы исследования, основную часть, включающую результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, списки литературы и сокращений.

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием пациентов и методов исследования, 4 глав результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (134), включающего 69 отечественных и 65 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 9 таблицами, 35 рисунками.

Выводы соответствуют задачам, являются вескими и закономерными.

Практические рекомендации позволяют считать поставленные в исследовании цель и задачи решенными и научно обоснованными.

Положения, выносимые на защиту, вопросов не вызывают. Текст диссертации изложен структурно в соответствии с названием глав, в конце разделов представлены короткие заключения.

Содержание автореферата диссертации отражает ее положения, обобщает и кратко излагает представленную информацию, характеризующую полученные в процессе исследования результаты, положения, выводы и сформированные практические рекомендации.

По теме диссертации опубликовано 12 работ, в т.ч. 2 публикации в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Имеется ряд замечаний к работе, требующих обсуждения:

1. . Все пациенты (общим числом 141) были разделены на 2 группы: пациенты с младенческой эпилептической энцефалопатией без специфических ЭЭГ паттернов и с наличием специфических паттернов. Насколько корректно говорить о первой группе пациентов как о пациентах с младенческой эпилептической энцефалопатией?. Вероятно, туда вошли пациенты с другой патологией (опухоли, факоматозы, последствия травм и т.д

2. Вряд ли правильно говорить об определенном угле наклона для исследования гиппокампов (на 13 градусов больше, чем у взрослых), т.к. в каждом конкретном случае угол индивидуален и последовательность должна выставляться перпендикулярно длинной оси гиппокампа.

3 В разделе материалы и методы не представлены клиничко-анамнестические данные по каждой из групп: перинатальная патология, возраст начала припадков, частота приступов, наличие эпистатуса и т.д. А сопоставление с этими данными по каждой из групп представляло бы несомненный интерес.

Однако все замечания не носят принципиальный характер и не оказывает влияния на общее положительное впечатление от нее..

Хотелось бы задать ряд вопросов:

1. У какого количества пациентов первой и второй групп выявлялись варианты строения гиппокампа и какие конкретно? Были ли они ассоциированы с какой либо специфической неврологической симптоматикой, другой структурной патологией головного мозга, определенными специфическими ЭЭГ паттернами? В каком минимальном возрасте выявлялся склероз гиппокампа? Был ли ассоциирован с другими структурными изменениями головного мозга?

2. В каком проценте случаев склероз гиппокампа сочетался с атрофией маммиллярного тела, свода и т.д.? Затрагивал ли склероз весь гиппокамп или только какой-то субрегион и субполе? Была ли разница в клинической симптоматике, анамнестических данных между пациентами с полным склерозом гиппокампа? или частичным (в определенном субрегионе или субполе)?

3. Удалось ли в младенческом возрасте выявить при МРТ фокальные кортикальные дисплазии? Какие из вариантов ФКД? Должен ли при этом меняться протокол МРТ исследования?

4. Удалось ли кого-нибудь из пациентов обследовать повторно? Были ли выявлены дополнительные признаки (например, нарастание атрофических изменений? и в этом случае была ли зависимость от частоты приступов? наличие эпилептических приступов? пребывания на ИВЛ?

Работа написана литературным языком, структурна. Имеются опечатки и неточности, но данные замечания не принципиальны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационное исследование Кукота Ульяны Александровны «Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике младенческих эпилептических энцефалопатий», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача – разработана и внедрена в практику методика проведения специализированных МР-протоколов при младенческих эпилепсиях для определения структурных изменений головного мозга.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости результатов, представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 01.10.2018 г., №1168, от 26.05.2020), утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации, которые предъявляются к диссертациям на

соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Кукота Ульяна Александровна, заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Официальный оппонент:

Заведующий рентгеновским отделением ФГБУ «НМИЦ им. В.М. Бехтерева»
Минздрава России

доктор медицинских наук профессор

тел. +7 (921) 413-31-43;

e-mail: ananieva_n@mail.ru

Ананьева Н.И.

Подпись Ананьевой Н.И. заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
психиатрии и неврологии В.М. Бехтерева» Минздрава России

кандидат медицинских наук



Сорокин М.Ю.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии В.М. Бехтерева»
Минздрава России

194100, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Тел. +7 (812) 670-02-20

e-mail: spbinstb@bekhterev.ru

Сайт: <https://bekhterev.ru>

07.06.2022