

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Кротенковой Марины Викторовны на диссертацию Марченко Натальи Викторовны «**Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография при вирусных энцефалитах у детей: диагностические, патогенетические и прогностические аспекты**», представленную к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.25. Лучевая диагностика.

Актуальность темы выполненной диссертации

Актуальность темы диссертационного исследования не вызывает сомнения, поскольку частота диагностических ошибок при органических поражениях ЦНС достигает 11-20%, ввиду того, что клинические и лабораторные проявления при различных заболеваниях схожи. Вирусные энцефалиты являются наиболее частой патологией в структуре нейроинфекций у детей и характеризуются высокой частотой формирования органического поражения ЦНС, наличием субклинических очагов поражения, которые выявляются нейровизуализационными методами диагностики. Наличие диссоциации между клиническими и инструментальными данными, когда рутинные методики обследования не отражают истинную картину объема поражения вещества головного мозга может приводить к назначению недостаточной этиопатогенетической терапии, к быстрому развитию неотложных состояний и летальному исходу.

В патогенезе вирусных энцефалитов, ключевую роль играют особенности вирусных агентов (особенно цитопатическое действие вирусов), выраженность и темпы развития ишемических, гипоксических, воспалительных и дегенеративных процессов, степень и характер которых определяют течение и прогноз заболевания.

Магнитно-резонансная томография является основным методом исследования головного мозга в педиатрии. Традиционная структурная МРТ в большинстве случаев не обладает достаточной диагностической чувствительностью к изменениям вещества мозга, что приводит к формированию неправильного представления о больном, недостаточной терапии и неблагоприятным исходам.

Клиническое применение методик МРТ в диагностике вирусных поражений ЦНС в настоящее время ограничено преимущественным использованием стандартных импульсных последовательностей и несмотря на определенные успехи в выявлении изменений головного мозга при вирусных энцефалитах, результаты носят

противоречивый характер. При этом, комплексное применение методик мультипараметрической МРТ (мпМРТ) в диагностике вирусных энцефалитов у детей на сегодняшний день пока не получило широкого распространения в клинической практике.

Однако данные методики являются перспективными, поскольку предоставляют сведения, по результатам которых возможно оценивать не только структурные, но и морфофункциональные изменения головного мозга, осуществлять прогнозирование исходов заболевания у большей части пациентов уже в острый период заболевания, что может позволить своевременно проводить коррекцию терапии и сокращать время на лечение и реабилитацию реконвалесцентов.

Методики мультипараметрической МРТ позволяют определять не только очаговые поражения при вирусном энцефалите, но и морфофункциональные связи между различными отделами головного мозга. Диффузионно-тензорные МРТ позволяют визуализировать проводящие пути головного мозга, а МР-спектроскопия оценивает соотношение метаболитов в клетках головного мозга, совокупное применение таких морфофункциональных импульсных последовательностей в очаге повреждения и вне его, может определить отношение патологического процесса к проводящим путям всего головного мозга, что безусловно вносит вклад в выборе правильной тактики лечения негладкого по своему течению вирусного энцефалита у ребенка.

В настоящее время остается достаточно много нерешенных вопросов по данной проблеме.

Так, не проведен комплексный анализ нормативных показателей методик МРТ в рамках мультипараметрического обследования у детей различных возрастов, необходимый для сравнительного анализа полученных изменений при вирусном энцефалите.

Несмотря на широкий диапазон получаемой нейровизуализационной информации у детей с вирусными энцефалитами, до сих пор не обобщена МР-семиотика мультипараметрической МРТ при данном заболевании, не определена и не изучена диагностическая ценность, а также прогностическая возможность морфофункциональных методик мультипараметрической МРТ и всего метода в целом. Не разработаны нейровизуализационные мультипараметрические МРТ предикторы благоприятных и неблагоприятных исходов вирусных энцефалитов у детей. Не проведен внутригрупповой анализ вирусных энцефалитов у детей в зависимости от периода заболевания, степени тяжести и этиологии, с выявлением особенностей вирусных энцефалитов.

Все вышеописанное, включая отсутствие актуальных однозначных данных о структурных и морфофункциональных изменениях головного мозга при вирусных

энцефалитах у детей, обуславливает актуальность диссертационной работы Марченко Н.В и обусловлена, прежде всего, объективными трудностями клинической диагностики, а также необходимостью систематизации современной мультипараметрической МР-семиотики вирусных энцефалитов. При этом целью работы явилось решение проблемы оптимизации диагностики и прогнозирования исходов вирусных энцефалитов у детей с помощью мультипараметрической МРТ головного мозга.

Научная новизна диссертации

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертационной работы Марченко Н.В. базируется на значительной репрезентативной выборке обследованных детей (n=358), применением современного программного обеспечения для обработки результатов мультипараметрической МРТ. Полученные данные подвергались статистическому анализу с применением современных математических методов.

Автором самостоятельно проведена мультипараметрическая МРТ всем пациентам с вирусным энцефалитом, а также детям без подтвержденной нейроинфекции, с целью создания группы сравнения.

Определены возрастные нормативные значения мультипараметрической МРТ головного мозга у детей.

Детально охарактеризована лучевая МР-семиотика мультипараметрической МРТ у детей с вирусными энцефалитами в зависимости от периода заболевания, степени тяжести и этиологии, включающая объединение данных стандартной структурной и морфофункциональной МРТ, МРТ с контрастированием и применением перфузионных методик, что отличает данное диссертационное исследование от ранее выполненных.

Впервые в отечественной практике изучено значение различных методик мультипараметрической МРТ в прогнозировании исходов вирусных энцефалитов у детей и доказана высокая прогностическая значимость совокупности методик мультипараметрической МРТ. Данные показатели предложено использовать для диагностики степени поражения проводящих путей головного мозга при энцефалитах у детей (Патент РФ № RU № 2755649 С1 от 17.09.2021), и для прогнозирования исхода ишемии при вирусных энцефалитах у детей в остром периоде заболевания (приоритетная справка на изобретение - заявка № 2022117577 от 28.06.2022 года).

Разработана комплексная нейровизуализационная методика мультипараметрической МРТ у детей с вирусными энцефалитами в острый период заболевания.

Результаты диссертационного исследования позволили сформулировать 6 выводов и 4 практические рекомендации. Сформулированные автором выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам исследования и полностью отражают полученные результаты и логично вытекают из материала исследования.

Материалы диссертации изложены в 28 публикациях, 23 из которых в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. В данных публикациях отражены основные результаты диссертационного исследования, начиная от методики мультипараметрического магнитно-резонансного исследования и заканчивая применением современных статистических методов обработки полученных данных.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты, полученные в диссертации, имеют высокую теоретическую и практическую значимость и подтверждены внедрением в клиническую практику мультипараметрической МРТ и в настоящее время используются в повседневной диагностической деятельности отделений лучевой диагностики ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России и других детских лечебных учреждений РФ.

Марченко Н.В. предложены и обобщены нормативные значения морфофункциональных методик мультипараметрической МРТ, такие как измеряемый коэффициент диффузии, фракционная анизотропия и соотношение метаболитов в различных анатомических областях головного мозга у детей, с формированием комплекса референсных значений по возрастным группам, характеризующихся высокой степенью объективности.

Автором разработана нейровизуализационная методика мультипараметрической МРТ и широко внедрена в практическую деятельность диагностических отделений педиатрического профиля, оснащенных МР-томографами.

Четко обоснована эффективность использования различных мультипараметрических методик МРТ в комплексном обследовании детей с вирусными энцефалитами.

Основные результаты работы обсуждены и доложены на многочисленных отечественных и зарубежных форумах.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертационная работа написана и оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011, и изложена на 293 страницах машинописного текста, состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа содержит 31 таблицу и 59 рисунков. Библиографический указатель включает 446 источников: 64 отечественных и 382 зарубежных.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: IX и X научно-практических конференциях с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация» (СПб., 2021-2022); XXIV Конгрессе с международным участием «Давиденковские чтения» (СПб., 2022); X-XIII Международных конгрессах «Невский радиологический форум» (СПб., 2019–2022); XIII Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы» (М., 2021); XV, XVI Всероссийских национальных конгрессах лучевых диагностов и терапевтов «Радиология» (М., 2021-2022); Симпозиуме «Нейровирусология – 2021. Поражение центральной нервной системы при хронических вирусных инфекциях» (СПб., 2021); Экспертном совете «Лучевая диагностика в педиатрии в условиях пандемии», Филипп (М., 2021); V Съезде Национального общества нейрорадиологов (М., 2021); Конгрессах российского общества рентгенологов и радиологов (М., 2019-2021); X, XII Всероссийских ежегодных конгрессах «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (СПб., 2019, 2021); вебинаре РОО «Санкт-Петербургское радиологическое общество» «МРТ диагностика нейроинфекций у детей» (СПб., 2021); Российских научно-практических конференциях «Менингококковая инфекция – недооцененные проблемы. Другие бактериальные и вирусные поражения нервной системы» (СПб., 2020, 2022); III Инновационном Петербургском медицинском форуме (СПб., 2020); Научно-практической конференции «Актуальные вопросы течения нейроинфекций» (СПб., 2022); XXXXIV итоговой научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей – 2022» (СПб., 2022).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании Ученого совета ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (протокол № 11 от 25.10.2022 г.).

В целом диссертация характеризуется завершенностью, замечаний по оформлению нет.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты исследования внедрены и используются в практической диагностической работе отделения лучевой диагностики в Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства (СПб.); в практической работе ГУЗ «Саратовская областная инфекционная клиническая больница им Н.Р. Иванова», ОБУЗ «Детская городская клиническая больница №5» (г. Иваново), ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава КБР (г. Нальчик), КГАУЗ «Владивостокская клиническая больница №2», (г. Владивосток).

Основные положения диссертации используются в образовательном процессе в ФГБУ ДНКЦИБ России.

Содержание автореферата диссертации полностью соответствует положениям диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Имеющиеся недостатки в оформлении, орфографические ошибки и стилистические неточности не влияют на качество работы и выводы, вытекающие из нее.

Имеются три дискуссионных вопроса, на которые хотелось бы получить от соискателя ответы:

1. Возможно ли использование полученных референсных нормативных значений методик мультипараметрической МРТ в сравнительном анализе изменений головного мозга у детей с неинфекционным поражением головного мозга?
2. Какова воспроизводимость сбора данных мультипараметрической МРТ в динамике наблюдения за пациентом с вирусным энцефалитом?
3. Возможно ли применение полученных прогностических критериев глубины поражения вещества головного мозга у детей при других патологических процессах центральной нервной системы и какие особенности могут возникнуть?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней №842 от 24.09.2013 г.

Обобщая вышеизложенное, можно заключить, что диссертационная работа Марченко Натальи Викторовны «Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография при вирусных энцефалитах у детей: диагностические, патогенетические и прогностические аспекты», представленная к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.25. Лучевая диагностика, является

самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема по оптимизации диагностики и оценки прогноза исходов у детей с вирусными энцефалитами, имеющая важное научно-практическое значение для развития методов нейровизуализации при нейроинфекциях у детей.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости данная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г №842 (с изменениями в редакции постановления Правительства РФ №723 от 30.07.2014г, №335 от 21.04.2016 г, № 650 от 29.05.2017 г, №1024 от 28.08.2017 г, №1168 от 01.10.2018 г), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика.

Официальный оппонент:

Заведующий отделом лучевой диагностики

ФГБНУ «Научный центр неврологии»

Доктор медицинских наук

 М.В. Кротенкова

Подпись д.м.н. М.В. Кротенковой заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ «Научный центр неврологии»

Министерства науки и высшего образования РФ

Кандидат медицинских наук

 Д.В. Сергеев

Сведения о лице, предоставившем отзыв

Кротенкова Марина Викторовна

Тел. +7 916 381 64 77, e-mail: krotenkova_mrt@mail.ru *

Полное название организации

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии» Министерства науки и высшего образования РФ

125367, РФ, Москва, Волоколамское ш., 80

Тел. 8 (495) 490-22-05

e-mail: in-ray@yandex.ru

14.03.2023