

О Т З Ы В

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Трофимовой Татьяны Николаевны 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

Во все времена нейроинфекции отличались тяжестью течения, быстрым развитием неотложных состояний с риском летального исхода и высокой частотой исходов с инвалидизацией. Вирусные энцефалиты, как проявление нейроинфекции у детей, остаются одним из тяжелейших состояний, при котором развивается очаговое поражение головного мозга.

Как известно, в патогенезе вирусных энцефалитов играют роль самые разнообразные факторы: эндотелиальная дисфункция, цитопатическое действие вирусов, эксайтотоксичность, ишемические, воспалительные и дегенеративные процессы и прочие. При этом характер повреждающих факторов и степень их выраженности определяют формирование церебральной недостаточности и исход заболевания.

В настоящее время достигнут определенный прогресс в диагностике структурных изменений головного мозга при вирусном поражении головного мозга. Это обусловлено, в том числе, широким внедрением в клиническую практику новых методов и методик нейровизуализации, в первую очередь магнитно-резонансной томографии (МРТ), удачно сочетающей отсутствие лучевой нагрузки и высокую чувствительность в выявлении и идентификации патологических изменений головного мозга, а также возможность определения точной локализации и распространенности поражения вещества головного мозга.

Многочисленные исследования показали, что структурная МРТ не имеет значимой прогностической ценности при таких заболеваниях, как аутоиммунный

и вирусный энцефалиты. Прогностическая ценность морфофункциональных методик существенно шире.

Установлено, что у пациентов с аутоиммунным энцефалитом мультипараметрическая МРТ, за счет диффузионно-взвешенных и диффузионно-тензорных изображений, а также данных магнитно-резонансной спектроскопии, позволяет получить более точное представление, по сравнению со структурной МРТ, о распространении участков поражения и их метаболических характеристиках. При энцефалитах герпесвирусной этиологии установлена связь между наличием ограничения диффузии с неблагоприятным исходом заболевания у взрослых.

К сожалению, при всех перспективах, открывающихся при проведении морфоструктурных МРТ исследований (диффузионно-взвешенные изображения, диффузионно-тензорная МРТ, МР-спектроскопия и МР-перфузия в очагах поражения у детей с вирусными энцефалитами), данные комплексного анализа практически не учитываются. Анализ публикаций свидетельствует, что работы, реализующие мультипараметрический подход, носят единичный характер.

Безусловно, ранее предпринимались попытки количественной оценки показателей структурных и морфофункциональных последовательностей мультипараметрической МРТ при энцефалитах, однако до сих пор нет согласованного подхода к их применению и интерпретации полученных данных. Единая методическая система применения количественной и качественной оценки изменений на мультипараметрической МРТ у детей при инфекционном поражении центральной нервной системы отсутствует.

Широкий диапазон получаемой нейровизуализационной информации у детей с вирусным поражением головного мозга в различные периоды заболевания требует систематизации, определения и изучения диагностической и прогностической ценности различных методик мультипараметрической МРТ, в том числе при комплексном подходе. Более того, отсутствует системный анализ нормативных показателей различных методик мультипараметрической МРТ в рамках обследования различных возрастных групп у детей для сравнительного анализа полученных изменений.

Таким образом, следует признать, что несмотря на большое количество публикаций с использованием разрозненных структурных и морфофункциональных методик МРТ, в частности у детей с вирусными энцефалитами, в настоящий момент не существует отработанной стандартизированной комплексной системы проведения МРТ диагностики, а также оценки прогноза исходов вирусного энцефалита у детей с помощью мультипараметрической МРТ.

Актуальность темы диссертационного исследования Марченко Н.В. обусловлена необходимостью решения проблемы оптимизации диагностики и прогнозирования исходов вирусных энцефалитов у детей с использованием возможностей мультипараметрической МРТ.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций диссертации

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертационной работы Марченко Н.В. базируется на достаточном и репрезентативном объеме пациентов, включенных в выборку, применении современных методов обследования и верификации, а также адекватной статистической обработке данных. Сформулированные автором выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам исследования, полностью отражают полученные результаты и логично вытекают из материала исследования.

Автором самостоятельно выполнена мультипараметрическая МРТ головного мозга всем 358 детям, включенным в исследование, в том числе 156 пациентам с вирусными энцефалитами. Кроме этого, диссертантом систематизированы возрастные значения мультипараметрической МРТ головного мозга на группе из 202 детей.

Научная новизна исследования

Разработана лучевая МР-семиотика мультипараметрической МРТ у детей с вирусными энцефалитами в зависимости от периода заболевания, этиологии и тяжести течения, включающую объединение данных стандартной структурной и морфофункциональной МРТ, МРТ с контрастированием и с применением перфузионных методик.

Доказана зависимость эффективности применения мультипараметрической МРТ от периода заболевания.

Обобщение сведений о морфофункциональном и структурном характере МР-изменений в очагах поражения головного мозга при вирусных энцефалитах у детей, включающих диффузионно-взвешенные, диффузионно-тензорные изображения, методику контрастной T2* перфузии и МР-спектроскопию, позволило разработать стандартизованную методику нейровизуализации и создать базу для построения математической модели прогнозирования исходов заболевания.

Впервые установлено значение различных методик мультипараметрической МРТ в прогнозировании исходов вирусных энцефалитов у детей.

Определены благоприятные и неблагоприятные предикторы исходов вирусных энцефалитов у детей.

Теоретическая и практическая значимость работы

Автором впервые в Российской Федерации систематизированы нормативные значения морфофункциональных методик мультипараметрической МРТ, такие как ИКД, ФА и соотношение метаболитов в различных анатомических областях головного мозга у детей с формированием комплекса референсных значений по возрастным группам.

Обосновано применение различных методик мультипараметрической МРТ в качестве экспертных технологий нейровизуализации вирусных энцефалитов у детей.

Представлена обобщающая многофакторная модель звеньев патогенеза вирусных энцефалитов с учетом данных мультипараметрической МРТ.

Доказана возможность использования дискриминантной модели, основанной на учете данных ИДК и ФА, для прогнозирования исходов вирусных энцефалитов.

Результаты, полученные автором, способствуют комплексной диагностике вирусных энцефалитов у детей, своевременному выявлению потенциально неблагоприятных в прогностическом отношении очагов (патент на изобретение № 2755649 С1 от 17.09.2021, приоритетная справка на изобретение - заявка № 2022117577 от 28.06.2022) и, соответственно, влияют на тактику ведения больных,

способствуют снижению частоты инвалидизации и материальных затрат на реабилитацию.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации. Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Диссертационная работа написана и оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011, и изложена на 293 страницах машинописного текста, построена по традиционному плану в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки РФ. Включает введение, обзор литературы, материал и методы исследований, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Библиографический указатель включает 446 источника: 64 отечественных и 382 зарубежных авторов.

Диссертация представляет собой завершенное исследование, изложена доступным языком, содержит достаточное количество иллюстративного материала (31 таблицу и 59 рисунков).

Основные результаты 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», Филипс (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)

Результаты исследования внедрены и применяются в практической деятельности отделения лучевой диагностики ФГБУ «ДНКЦИБ ФМБА России» (197022, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 9; тел. 8 (812) 234-12-67, 346-44-15; e-mail: clinica_niidi@mail.ru). Результаты исследования внедрены и используются в 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).

Материалы диссертации изложены в 28 публикациях, 23 из которых в ведущих рецензируемых журналах, входящих в Перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Основные положения диссертации используются в образовательной деятельности ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. Полученные автором новые сведения нейровизуализационных критериев прогноза исходов вирусных энцефалитов у детей включены в лекционный материал в учебном процессе при преподавании педиатрам, врачам-инфекционистам, лучевым диагностам в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России.

Содержание автореферата диссертации полностью соответствует положениям диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В процессе рецензирования и при анализе данной диссертационной работы возникло два вопроса, на которые хотелось бы получить ответы:

1. Существует понятие пределективности поражения головного мозга различными вирусами. Нашли ли эти суждения подтверждение в Ваших исследованиях?
2. Крайне интересна предлагаемая автором схема патогенеза. Интересно было бы узнать точку зрения диссертанта на особенности цитотоксического, вазогенного, ионного отека при вирусных энцефалитах, как с точки зрения их формирования, так и их нейровизуализационных характеристик.
3. С Вашей точки зрения, чем объясняется развитие цитотоксического отека именно при периневральном распространении возбудителя?
4. Мультипараметрическое МРТ нередко выполняется после клинико-неврологического обследования с предварительным диагнозом «Подозрение на вирусный энцефалит». В какие сроки и в какой последовательности Вы рекомендуете выполнять МРТ по разработанной Вами методике? Детализуйте, пожалуйста, диагностический алгоритм, привязав, если это возможно, к конкретным клиническим ситуациям.

Прозвучавшие вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на положительную оценку исследования Н.В.Марченко.

Разработанная диссертантом комплексная нейровизуализационная методика мультипараметрической МРТ у детей с вирусными энцефалитами в острый период заболевания, включающая в себя диффузионно-взвешенные, диффузионно-тензорные изображения, оценку соотношений метаболитов в очагах поражения вещества головного мозга и состояние микроциркуляции головного мозга с применением искусственного контрастирования может быть рекомендована к применению во всех педиатрических и инфекционных стационарах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Марченко Натальи Викторовны «МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ ПРИ ВИРУСНЫХ ЭНЦЕФАЛИТАХ У ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика, является

самостоятельной законченной научной квалификационной работой, вносящей значительный вклад в решение актуальной научной проблемы по совершенствованию диагностики и лечения вирусных поражений центральной нервной системы у детей, что имеет важное научно-практическое значение.

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 медицинских наук.

Автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник лаборатории нейровизуализации ФГБУН «Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой» РАН

Член-корреспондент РАН

доктор медицинских наук профессор

Т.Н. Трофимова

Подпись члена-корреспондента РАН, профессора Т.Н. Трофимовой заверяю

Ученый секретарь ФГБУН «Институт мозга человека имени Н.П. Бехтеревой» РАН

доктор медицинских наук, профессор

16.03



О.Д. Ягмуров

Контактная информация

Тел. +7 921 993 30 09

e-mail: Trofimova@sogaz-clinic.ru

23.03.2023

Адрес учреждения

197376 Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д.12а,
Телефон: 8 (812) 670-76-75

Электронная почта: office@ihb.spb.ru

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт
мозга человека имени Н.П. Бехтеревой» РАН