

ДАЮ

НЦН

РАН

ДОВ

года

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии»

Диссертация «Демиелинизирующие полиневропатии, ассоциированные с парапротеинемией (клинико-электрофизиологическое и иммунологическое исследование)» выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии» в отделении реанимации и интенсивной терапии и научно-консультативном отделении.

В период подготовки диссертации соискатель Гинзберг Марианна Акимовна обучалась в очной аспирантуре в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

В 2008 году окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию по специальности «лечебное дело». С 2008 по 2010 год обучалась в интернатуре Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова» Росздрава по специальности «психиатрия». С 2010 по 2012 год обучалась в ординатуре Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальности «неврология».

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2015 году в

Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

Научные руководители:

Пирадов Михаил Александрович, член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии»

Супонева Наталья Александровна, доктор медицинских наук, заведующая отделением нейрореабилитации и физиотерапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии»

По итогам обсуждения принято следующее заключение

Актуальность темы: в обширной группе заболеваний периферического нейромоторного аппарата, согласно существующей статистике, более 60% составляют хронические полиневропатии (ПНП) (Gorson et al, 1997). Несмотря на современные возможности диагностики и установления этиологии, в 25% случаев не удается установить природу поражения периферических нервов даже при углубленном обследовании больных в специализированных центрах, а в неспециализированных клиниках число неясных случаев достигает 50% (Левин О.С., 2005; Imreova H. et al, 2005).

Сегодня электронейромиография (ЭНМГ) попрежнему остается основным и широко доступным инструментальным методом диагностики ПНП в амбулаторной практике. ЭНМГ позволяет подтвердить синдромальный диагноз, уточнить форму ПНП по степени вовлечения в процесс сенсорных и моторных волокон, а также определить тип невропатии с нарушением целостности миелиновой оболочки (демиелинизирующая ПНП) и вовлечение стержня аксона (аксональная ПНП). Диагностика самых частых хронических ПНП, - диабетической и алкогольной, - у практикующих врачей обычно трудностей не вызывает. Гораздо сложнее обстоит ситуация с выявлением других, более редких форм.

Среди хронических демиелинизирующих ПНП особое место занимает хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП) – аутоиммунное хроническое заболевание, часто приводящее к инвалидизации, особенно в случаях поздней диагностики и несвоевременного назначения

патогенетической терапии. Распространенность ХВДП достигает 7 случаев на 100 000 населения, заболеваемость – от 0,5 до 1,9 случаев на 100 000 в год, причем эти данные по мнению большинства исследователей, представляются существенно заниженными, что связано с недоучетом атипичных и клинически стертых случаев (Misra U.K. et al., 2007; DeSousa E.A., 2010; Vallat J.M. et al., 2010).

В когорте пациентов с демиелинизирующими ПНП особую группу представляют пациенты, у которых характерные изменения в периферических нервах сопровождаются наличием парапротеинемии. Парапротеинемия характеризуется наличием секрета патологического иммуноглобулина одним клоном В-лимфоцитов (моноклональная секреция). Выявить моноклональную секрецию можно рутинным способом – при помощи электрофореза белков сыворотки, доступного в большинстве клинических лабораторий, а также с помощью более современной и чувствительной методики с применением иммунофиксации, доступной лишь в отдельных диагностических центрах. Данные о заболеваемости и распространённости ПДН противоречивы, поскольку их выявляемость осложнена из-за недостаточного уровня информированности врачей поликлинического звена.

Парапротеинемические демиелинизирующие полиневропатии (ПДН) по клиническим и электрофизиологическим признакам часто не отличаются от ХВДП, при том что часть из них может быть обусловлена злокачественной плазматочной дискразией в рамках лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ), а другие – ассоциированы с относительно доброкачественным состоянием, связанным лишь с повышением риска развития ЛПЗ в будущем (в среднем на 1% ежегодно) – моноклональной гаммапатией неопределённого значения (МГНЗ). Отдельное место среди ПДН с ЛПЗ занимает POEMS синдром, редкая патология, проявляющаяся хронической прогрессирующей ПНП. Диагностика POEMS - синдрома чаще всего представляет большие трудности.

Уточнение этиологии и патофизиологических механизмов показывает, что подходы к ведению таких больных отличаются: при ПДН-МГНЗ и наличии парапротеина класса IgG или IgA пациент получает такую же терапию, как при

ХВДП без моноклональной секреции (глюкокортикоиды, плазмаферез, внутривенный иммуноглобулин). При наличии ПДН с парапротеином IgM диагностируется отдельная форма полиневропатии - IgM-ПДН, подходы к лечению которой имеют свои особенности (в частности, принята «выжидательная» тактика без применения иммуносупрессоров, а при выраженном нарушении двигательных функций препаратом первой линии является внутривенный иммуноглобулин). В ситуации выявления у пациента с парапротеинемической полиневропатией ЛПЗ, дальнейшее его ведение осуществляется гематологом с привлечением невролога в качестве врача-консультанта. Очевидно, что успех лечения пациентов с ЛПЗ, дебютировавших изолированной неврологической симптоматикой, напрямую зависит от своевременности постановки основного диагноза и начала специфической терапии, т.е. полностью находится в сфере ответственности невролога.

Связь темы с планом научных исследований центра: диссертационная работа Гинзберг М.А. выполнена в соответствии с планом научных исследований Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» в рамках тем научно-исследовательских работ № 01201352501.

Личное участие автора в получении результатов: автору принадлежит определяющая роль в разработке и выполнении протокола исследования, постановке задач, обосновании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно были проведены полный клинический осмотр и нейрофизиологическое обследование участников исследования, оценка результатов иммунохимического исследования, а также статистический анализ данных. Автором проанализировано 19 отечественных и 130 зарубежных источников литературы, подготовлены публикации по теме диссертационной работы.

Степень достоверности результатов научных исследований: достоверность полученных результатов не вызывает сомнений и определяется достаточным количеством наблюдений, четкой постановкой цели и задач, формулировкой строгих критериев включения пациентов в исследование, использованием в работе актуальных методов иммунохимического и

электрофизиологического исследования, применением современных методов статистического анализа.

Научная новизна полученных результатов: в работе впервые выполнено дифференцированное клинико-нейрофизиологическое и иммунологическое исследование пациентов с демиелинизирующими полиневропатиями, ассоциированными с моноклональными гаммапатиями. На основании полученных данных выделены клинико-электрофизиологические и иммунологические паттерны, характерные для ПДН-МГНЗ и ПДН-ЛПЗ.

Впервые на основании полученных данных о доле ХВДП и ПДН среди пациентов с хроническими демиелинизирующими ПНП, обратившихся в ФГБНУ Научный центр неврологии, получена информация о встречаемости данных нозологических форм в поликлинической практике.

Практическая значимость: в результате оптимизации процесса диагностики ПДН, снижена длительность диагностического периода, что позволило своевременно назначать адекватную терапию.

Разработаны практические рекомендации по обследованию пациентов с ПДН и раннему выявлению ассоциированных с моноклональной секрецией состояний. Предложенный дифференциально-диагностический алгоритм оценки пациентов с демиелинизирующими ПНП улучшает качество диагностики ХВДП и ПДН.

Сравнение разных методов иммунологического анализа у больных демиелинизирующими ПНП показало, что в диагностике ПДН рутинный электрофорез не обладает достаточной информативностью относительно метода электрофореза с иммунофиксацией.

Выделение специфических клинико-электрофизиологического и иммунологического паттернов позволяет выявлять пациентов, нуждающихся в углубленном гематологическом обследовании и последующем динамическом наблюдении и курации совместно с гематологами.

Ценность научных работ соискателя: результаты, полученные автором настоящей диссертационной работы, позволяют оптимизировать подходы к дифференциальной диагностике демиелинизирующих полиневропатий.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов: по теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, общим объемом 2,9 печатного листа, в том числе 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК для размещения научных публикаций, включая 1 статью, сданную в печать.

Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ:

1. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гинзберг М.А. и др. ROEMS-синдром: обзор литературы и описание клинических наблюдений // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова**. — 2014. — № 4. — С. 4-10.
2. Гинзберг М.А., Варламова Е.Ю., Рыжко В.В. и др. Клинико-нейрофизиологическое исследование хронической демиелинизирующей полиневропатии, ассоциированной с моноклональной секрецией // **Медицинский совет**. — 2015. — сдан в печать.
3. Гинзберг М.А., Варламова Е.Ю., Рыжко В.В. и др. Клинико-лабораторное исследование хронической демиелинизирующей парапротеинемической полиневропатии // **Лечение нервных болезней**. — 2015. — сдан в печать.
4. Гинзберг М.А., Варламова Е.Ю., Рыжко В.В. и др. Клинико-нейрофизиологическое исследование парапротеинемической демиелинизирующей полиневропатии // **Сборник материалов II Конгресса неврологов Урала**. — 2015. — сдан в печать.
5. Гинзберг М.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А. и др. Клинико-лабораторные особенности хронической сенсомоторной полинейропатии, ассоциированной с моноклональной гаммапатией // **Сборник материалов VII Научно-практической конференции «Современная гематология. Проблемы и решения»**. — 2013. — С. 18-19.
6. Гинзберг М.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А. и др. Клинико-нейрофизиологические особенности хронической сенсомоторной полиневропатии, ассоциированной с моноклональной гаммапатией // **Сборник материалов III всероссийской конференции с международным участием «Нейроинфекции»**. — 2013. — С. 56-57.

Основные положения диссертационного исследования достаточно полно представлены в вышеуказанных публикациях.

Соответствие содержания диссертации специальностям, по которым она рекомендована к защите: материалы диссертационной работы отвечают требованиям соответствия по избранным специальностям 14.01.11 – нервные болезни и 14.03.03 – патологическая физиология.

Диссертация «Демиелинизирующие полиневропатии, ассоциированные с парапротеинемией (клинико-электрофизиологическое и иммунологическое исследование)» Гинзберг Марианны Акимовны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.11 – нервные болезни и 14.03.03 – патологическая физиология.

Заключение принято на совместном заседании научных сотрудников 3-го, 5-го, 6-го неврологических, отделения реанимации и интенсивной терапии, научно-консультативного отделений, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, отделения лучевой диагностики, научно-координационного отдела, лаборатории клинической нейрофизиологии, лаборатории эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы, лаборатории патологической анатомии, лаборатории нейроурологии и уродинамики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии».

На заседании присутствовали 52 человека. Результаты голосования: «за» - 52 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол №10 от 2 октября 2015года.

Председатель заседания
ведущий научный сотрудник
доктор медицинских наук

Н.В. Шахпаронова

Подпись д.м.н. Шахпаронова
«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь ФГБНУ «
кандидат медицинских наук

Е.В. Гнедовская