

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора по науке и
международным связям

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

доктор медицинских наук, профессор

Какорина Екатерина Петровна



[Handwritten signature]
_____ 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» о научно-практической значимости диссертации Гришиной Дарьи Александровны на тему «Хронические дизиммунные нейропатии: дифференциальная диагностика, катамнез, прогноз», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ВЫПОЛНЕННОЙ РАБОТЫ

К хроническим дизиммунным нейропатиям (ХДН) относят хроническую воспалительную демиелинизирующую полирадикулонейропатию (ХВДП), парапротеинемические демиелинизирующие полинейропатии (ПДП) и мультифокальную моторную нейропатию (ММН) – гетерогенные по клинической картине и патофизиологическим механизмам развития орфанные иммуноопосредованные нейропатии.

Лишь в единичных странах мира сформированы Регистры пациентов с

ХДН, в России данный вопрос до сих пор не решен. За рубежом активно обсуждаются причины неверной диагностики ХДН, при этом в российской популяции до сих пор подробный систематический анализ причин ошибочной диагностики ХДН проведен не был.

Актуальными являются попытки дифференцировать ХВДП и ПДП на этапе клиничко-нейрофизиологического обследования. Ранее проведенные исследования в этой области недостаточно точны ввиду неоднородной выборки анализируемых пациентов, в этой связи выявление клиничко-параклинических особенностей не-IgM-ПДП в сравнении с ХВДП в настоящее время остается актуальным. Дифференциальная диагностика мультифокального варианта ХВДП и ММН и построена на клинической и параклинической оценке сенсорных нарушений, однако в ряде случаев различить рассматриваемые ХДН бывает затруднительно. В этой связи поиск дополнительных дифференциальных маркёров, позволяющих уточнить диагноз, представляется крайне актуальным. До сих пор продолжаются исследования по поиску дифференциально-диагностических черт между ХВДП с острым началом и синдромом Гийена-Барре, которые в остром периоде заболевания неразличимы. В России подобные исследования не проводились. Многообразие фенотипических вариантов и однонаправленность нейрофизиологических изменений при ХВДП и наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления обуславливают необходимость определения более четких маркёров, которые могут помочь в дифференциальном диагнозе до проведения молекулярно-генетического обследования.

При изучении многолетнего течения ХДН зарубежные коллеги демонстрируют в целом благоприятный профиль рассматриваемых заболеваний при условии проведения адекватной патогенетической терапии. В России подобных исследований не проводилось.

Вопрос определения прогностических факторов течения ХДН является социально и экономически значимым. Несмотря на то, что за

последние годы опубликовано несколько работ, посвященных данной проблеме, результаты коллег весьма противоречивы, до сих пор не определены критерии прогнозирования течения ХДН, нет согласованного мнения по данному вопросу.

Таким образом, диссертационная работа Гришиной Д.А., в ходе которой проведено формирование Регистра пациентов с хроническими дизиммунными нейропатиями, усовершенствована диагностика и дифференциальная диагностика хронических дизиммунных нейропатий, проведены анализ многолетнего развития и определение прогностических факторов течения рассматриваемых заболеваний, является современной и актуальной.

СВЯЗЬ С ПЛАНОМ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ, В РАМКАХ КОТОРОЙ ВЫПОЛНЕНА ДИССЕРТАЦИЯ

Диссертационная работа Гришиной Дарьи Александровны – результат многолетнего смешанного исследования, которое проводилось с 2018 по 2023 гг. на базе Центра заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ Научный центр неврологии в соответствии с планом научных исследований в рамках темы научно-исследовательской работы «Механизмы демиелинизации и возможности пластических перестроек центральной и периферической нервных систем при рассеянном склерозе, заболеваниях из спектра оптикомиелит-ассоциированных расстройств и хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии» регистрационный номер ЦИТиС 122041800155-1, ИСГЗ FURZ-2022-0007.

НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Научная новизна диссертационного исследования определяется системным подходом, примененным в диссертационной работе Гришиной

Д.А. Впервые в Российской Федерации создан Регистр пациентов с ХДН. Проанализированы основные эпидемиологические характеристики данных заболеваний. Показано, что ХВДП является самой частой хронической дизиммунной нейропатией в российской популяции.

Впервые установлена проблема гипердиагностики ХВДП, проведен анализ её причин, проанализирован спектр нозологий, при которых наиболее часто ошибочно диагностируется ХВДП.

Показано отсутствие значимых различий между ХВДП и не-IgM-парапротеинемическими демиелинизирующими полинейропатиями и необходимость определения М-градиента сыворотки крови пациентам с хроническими приобретенными демиелинизирующими полинейропатиями.

Впервые предложены новые клинические и сонографические маркёры, позволяющие дифференцировать мультифокальный вариант ХВДП и мультифокальную моторную нейропатию.

Впервые доказана гетерогенность патогенетических механизмов развития иммунопатологического процесса при остром дебюте ХВДП, усовершенствован алгоритм дифференциальной диагностики между синдромом Гийена-Барре и ХВДП с острым началом.

Впервые предложены новые клинические и нейрофизиологические дифференциально-диагностические маркёры при ХВДП и наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления, позволяющие уточнить диагноз до молекулярно-генетического обследования.

Впервые в российской популяции проведено катамнестическое обследование пациентов с ХВДП и мультифокальной моторной нейропатией, болеющих более 5 лет. Показаны особенности многолетнего течения хронических дизиммунных нейропатий в российской популяции.

Впервые определены клинические прогностические факторы течения хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии.

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ ПОЛУЧЕННЫХ АВТОРОМ РЕЗУЛЬТАТОВ

Теоретическое значение работы Гришиной Д.А. заключается в определении фенотипических особенностей и специфики течения хронических дизиммунных нейропатий в российской популяции на основании комплексного анализа данных, полученных при создании на базе ФГБНУ НЦН Регистра пациентов, а также в ходе ретроспективного анализа многолетнего течения рассматриваемых заболеваний.

Показаны клинические и параклинические сходства и различия между хроническими дизиммунными и подобными нейропатиями (ХВДП и не-IgM-парапротеинемическими демиелинизирующими полинейропатиями, мультифокальным вариантом ХВДП и мультифокальной моторной нейропатией, ХВДП с острым дебютом и синдромом Гийена-Барре, ХВДП и наследственной нейропатией со склонностью к параличам от сдавления).

В результате анализа данных электрофизиологического обследования пациентов с острым дебютом ХВДП продемонстрирована патофизиологическая гетерогенность – разные векторы развития иммунопатологического процесса.

Несомненную практическую ценность для неврологии несет создание Регистра пациентов с хроническими дизиммунными нейропатиями, что будет способствовать повышению качества оказания медицинской помощи данной категории пациентов.

Большую роль для практической медицины имеет анализ причин ошибочной диагностики ХВДП, который позволил всесторонне проанализировать проблему верификации указанного заболевания, определить меры по предотвращению диагностических ошибок.

Анализ многолетнего течения ХВДП и мультифокальной моторной нейропатии позволил оценить особенности развития и течения указанных заболеваний в российской популяции, проанализировать качество оказываемой помощи пациентам с данными нейропатиями в нашей стране.

Определены клинические прогностические факторы течения ХВДП, которые помогут корректировать тактику ведения данной категории пациентов.

Созданы проекты Клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронических дизиммунных нейропатий в Российской Федерации.

Результаты исследования внедрены и используются в работе Центра заболеваний периферической нервной системы Консультативно-диагностического отделения, Лаборатории клинической нейрофизиологии и Лаборатории ультразвуковых исследований и клинических отделений ФГБНУ Научный центр неврологии (г. Москва); внедрены в процесс обучения ординаторов, аспирантов и курсантов на базе ФГБНУ Научный центр неврологии.

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК, представлена на 297 листах машинописного текста и состоит из оглавления, введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы с результатами собственного исследования в 8 подразделах, обсуждения собственных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, списка собственных работ, опубликованных по теме диссертации, и двух приложений.

В обзоре литературы анализируется история формирования диагностических критериев хронических дизиммунных нейропатий, раскрывается проблема диагностики и дифференциальной диагностики хронических дизиммунных и подобных нейропатий, анализируется состояние вопроса об изучении факторов прогноза течения хронических дизиммунных нейропатий за рубежом. Представленный обзор литературы имеет достаточный объем, написан хорошим литературным языком, структурирован, информативен. Демонстрирует глубокое знание проблемы

диссертантом, аналитическое мышление и способность к научному обобщению. Сформулированы актуальные аспекты, нуждающиеся в изучении и составившие задачи исследования. Далее во второй главе автором описаны материалы и методы, подробно представлен дизайн исследования, характеристика включенных в исследование больных, описание клинических и параклинических методов обследования, включая методы медицинской статистики. Третья глава с результатами исследования представлена восемью подразделами, которые посвящены анализу данных Регистра пациентов с хроническими дизиммунными нейропатиями с подробной характеристикой больных с ХВДП, мультифокальной моторной нейропатией и парапротеинемическими демиелинизирующими полинейропатиями; анализу причин ошибочной диагностики ХВДП в РФ; сравнительному анализу данных пациентов с ХВДП и не-IgM-парапротеинемическими демиелинизирующими полинейропатиями, с мультифокальной моторной нейропатией и мультифокальным вариантом ХВДП, синдромом Гийена-Барре и ХВДП с острым началом, наследственной нейропатией со склонностью к параличам от сдавления и ХВДП; ретроспективному анализу многолетнего течения ХВДП и мультифокальной моторной нейропатией, а также оценке прогностических факторов течения ХВДП. В четвертой главе «Обсуждение» изложены основные результаты выполненной работы, проведен анализ данных, полученных в ходе исследования в сопоставлении с мировым опытом изучения хронических дизиммунных нейропатий. Список литературы включает 277 источников, из них – 21 отечественный и 256 зарубежных. Для иллюстрирования и структурирования материала диссертация содержит 66 таблиц и 35 рисунков.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Автореферат соответствует основным положениям диссертации.

ПОЛНОТА ИЗЛОЖЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ В ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТАХ

По теме диссертации опубликовано 38 печатных научных работ, в том числе 15 статей в журналах, рецензируемых в международных базах данных Web Of Science и Scopus; 19 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации; 4 патента на изобретение.

Диссертация Гришиной Д.А. дает полное представление о масштабности проведенной работы с подробным изложением материала как в тексте самой рукописи, так и в опубликованных печатных работах и многочисленных выступлениях на российских и международных конференциях.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Автором выполнен анализ состояния научной проблемы по литературным данным, сформулирована цель и задачи работы, разработан дизайн исследования. Автором проводился отбор пациентов для проведения исследования с учетом критериев включения и невключения, анализ анамнестических данных и медицинской документации. Автором лично проводились или были организованы лабораторные и инструментальные исследования, включенные в исследование. Автором проведен сбор, анализ и систематизация всех полученных данных, статистическая обработка полученных результатов, на основании чего были сформированы выводы и практические рекомендации.

ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ОСНОВНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Диссертационное исследование Гришиной Д.А. проведено на высоком научно-методологическом уровне с включением достаточного количества

пациентов – 530, из них 355 – с орфанными дизиммунными нейропатиями (320 - с хроническими дизиммунными нейропатиями, 35 – с синдромом Гийена-Барре).

Работа выполнена с использованием современных методов исследования и статистической обработки данных. Диссертация иллюстрирована большим количеством таблиц и рисунков, что облегчает восприятие материала.

Достоверность полученных в ходе исследования результатов, выносимых на защиту положений, выводов и рекомендаций определяются многолетним комплексным изучением хронических дизиммунных нейропатий, высоким уровнем методологии исследования, использованием в работе современных клинических, нейрофизиологических и нейровизуализационных методов обследования, использованием адекватных методов статистического анализа данных.

Полученные выводы и положения, выносимые на защиту, соответствуют цели, задачам исследования, логично вытекают из результатов работы и не противоречат современным данным, отраженным в работах российских и зарубежных авторов по данной проблеме, при этом существенно углубляют и дополняют их.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Результаты, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Гришиной Д.А. могут быть рекомендованы для широкого применения в практическом здравоохранении, в стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях неврологической службы для своевременной диагностики и дифференциальной диагностики хронических дизиммунных нейропатий, улучшения качества оказания медицинской помощи пациентам с хроническими дизиммунными нейропатиями.

Результаты, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования Гришиной Д.А. могут быть использованы в практической работе врачей-неврологов, врачей функциональной диагностики, врачей общей практики и врачей терапевтов. Результаты научной работы Гришиной Д.А. могут использоваться для дальнейших научных исследований, применены в учебном процессе, включая проведение лекций и практических семинаров в период обучения студентов, клинических ординаторов, аспирантов и врачей-неврологов в рамках повышения квалификации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Гришиной Дарьи Александровны на тему «Хронические дизиммунные нейропатии: дифференциальная диагностика, катамнез, прогноз» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение крупной актуальной научной проблемы - совершенствование диагностики и дифференциальной диагностики хронических дизиммунных нейропатий в нашей стране, а также улучшение качества оказываемой медицинской помощи данной категории пациентов, что имеет важное научно-практическое значение для неврологии.

По своей актуальности, новизне, объему исследования, научно-практической значимости полученных результатов, полноте изложения материалов работы в публикациях диссертационное исследование полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановления от 25.01.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор,

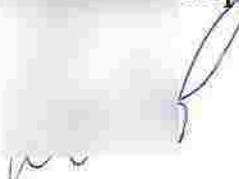
Гришина Дарья Александровна, заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

Отзыв обсужден на совместной научной конференции сотрудников отделения неврологии и кафедры неврологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, протокол № 12 от 13.09.2024 г.

Заведующий кафедрой неврологии ФУВ
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
доктор медицинских наук, профессор
(шифр специальности: 3.1.24. Неврология)


Котов Сергей Викторович

Даю согласие на сбор, обработку  персональных данных


Котов Сергей Викторович

Подпись доктора медицинских наук, профессора
Котова Сергея Викторовича ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
доктор медицинских наук, профессор



Берестень Наталья Федоровна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; почтовый адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2; телефон: +7 (495) 681-55-85; электронная почта: moniki@monikiweb.ru; веб-сайт: <https://www.monikiweb.ru>