



ФГБНУ НЦН

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»

Волоколамское шоссе, д. 80, Москва, 125367, т.е.п.: (495) 374-77-76, факс: (495) 490-22-10

Электронная почта: center@neurology.ru, интернет-сайт: <http://www.neurology.ru>

ОКПО 01897653, ОГРН 1027739766812, ИФН/КНП 7733012151/773301001

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора по научной

НЦН, академик РАН

С.Н. Иллариошкин

Иллариошкин 2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии»

Диссертация «Хронические дизиммунные нейропатии: дифференциальная диагностика, катамнез, прогноз» выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии» на базе консультативно-диагностического отделения и центра заболеваний периферической нервной системы.

В период подготовки диссертации соискатель Гришина Дарья Александровна работала в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии» в должности врача-невролога, врача функциональной диагностики консультативно-диагностического отделения, старшего научного сотрудника лаборатории клинической нейрофизиологии, старшего преподавателя Института медицинского образования и профессионального развития.

В 2005 г. Гришина Д.А. с отличием окончила лечебный факультет Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова. С 2005 по 2007 гг. обучалась в ординатуре ФГБНУ «Научный центр неврологии» по специальности «Неврология». В 2013 году Гришина Д.А. под руководством

академика РАН Пирадова М.А. и член-корр. РАН Супоной Н.А. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Синдром Гийена-Барре: катamnестическое клиничко-нейрофизиологическое исследование» по двум специальностям – «нервные болезни» и «патологическая физиология».

Научный консультант: Академик РАН, профессор, доктор медицинских наук Пирадов Михаил Александрович.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы

К хроническим дизиммунным нейропатиям (ХДН) относят варианты хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии (ХВДП), парапротеинемические демиелинизирующие полинейропатии (ПДП) и мультифокальную моторную нейропатию (ММН) (Rajabally Y.A., 2020) – гетерогенные по клинической картине и патофизиологическим механизмам развития иммуно-опосредованные нейропатии, относящиеся к группе орфанных болезней периферической нервной системы (с заболеваемостью менее 10 случаев на 100 000) и развивающиеся в подавляющем большинстве случаев у лиц работоспособного возраста. К настоящему времени разработаны эффективные методы патогенетической терапии ХДН, в этой связи чрезвычайно важны своевременная диагностика и начало лечения данной категории пациентов.

Во всем мире практикуется создание регистров (баз данных) пациентов с той или иной патологией, которые направлены для решения многих задач (Ягудина Р.И. с соав., 2011; Eftimov F et al, 2018): проведение эпидемиологических исследований, стандартизация, контроль и повышение эффективности лечения, рациональное планирование бюджета и совершенствование льготного лекарственного обеспечения пациентов с дорогостоящими и редкими заболеваниями. Это имеет высокое социально-экономическое значение. В России регистр пациентов с ХДН до сих пор не создан, а пациенты с данной патологией испытывают значительные трудности в своевременном получении различных видов патогенетической терапии. Данная проблема требует решения.

Несмотря на то, что при ХДН определены четкие диагностические критерии (при ХВДП – критерии EAN/PNS 2021; при ПДП и ММН – критерии EFNS/PNS 2010-2011) до сих пор среди отечественных и зарубежных коллег возникают трудности в диагностике данных заболеваний (Allen JA et al. 2015). Подробный систематический анализ причин ошибочной диагностики ХДП до сих пор не был проведен в российской популяции, однако он крайне важен: определение спектра ошибок позволит усилить меры по их предотвращению, что в конечном итоге улучшит качество оказания медицинской помощи больным с ХДН.

Наиболее частыми среди хронических приобретенных демиелинизирующих полинейропатий (ПНП) являются хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия (ХВДП) и парапротеинемические демиелинизирующие полинейропатии (ПДП), обусловленные патологической секрецией парапротеина (Karam C. et al., 2020). Ввиду того, что метод верификации парапротеинемии (электрофорез белков сыворотки с иммунофиксацией) в нашей стране малодоступен пациентам, 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 (Gorson KC et al., 1997; Гинзберг М.А. с соав., 2013; Alkhawajah N.M., et al., 2014). Кроме того, по современным представлениям, выделяют IgM- и не-IgM-моноклональную гаммапатию неопределенного значения (МГНЗ) (Campo E. et al., 2022). И, если для IgM-ПДП дифференциально-диагностические маркеры с ХВДП ранее были определены (Khawaja J. et al., 2022), то выявление клиничко-параклинических особенностей не-IgM-ПДП в сравнении с ХВДП в настоящее время остается актуальным.

В спектре ХДН находятся две редкие множественные нейропатии - ММН и мультифокальный вариант ХВДП (мХВДП, синдром Льюиса-Самнера), схожие по большинству клинических (верхний вялый асимметричный парализ) и нейрофизиологических (регистрация моторных блоков проведения) характеристик (Van den Bergh P.Y. et al., 2010). Дифференциальная диагностика ММН и мХВДП построена в основном на клинической и

параclinical assessment of sensory impairments, however in a number of cases differentiating MMN and mXVDP is often difficult. Thus, MMN cases with comorbid sensory PN of another origin (comorbid patients with diabetes, alcoholism); there are publications, testifying that sensory impairments in MMN can be revealed in distant anamnesis of the disease (Delmont E. Et al., 2009; Lambrecq V. et al., 2009; Cats E. Et al., 2010; Luigetti M. et al., 2020), and in mXVDP sensory impairments can be associated with a delay, after motor ones. In this connection the search for additional differential markers, allowing to diagnose MMN and mXVDP, is relevant. The importance of differentiation between these two states is confirmed by a divergent therapeutic approach.

In the overwhelming majority of cases differentiating acute demyelinating neuropathy from chronic one is not a complex task. Difficulties arise in the case of atypical course: for example, in SGB - this is a variant of wave-like or subacute development of the disease, refractoriness to pathogenetic therapy; in XVDP - at acute onset of the disease (Ruts L et al, 2010). Acute or subacute progression in XVDP (oXVDP) according to different authors is noted in 16-20% of cases (Hughes RAC, 2019). At present time the main criterion in favor of oXVDP is progression of polyneuropathic impairments for more than 8 weeks or presence of three or more waves of deterioration, despite the therapy conducted in the acute period (Van den Bergh P.Y. et al, 2010, 2021). Until now researches are continuing to search for new differentially diagnostic features between SGB and oXVDP, taking into account the possibility of application of therapy with glucocorticosteroids in the acute period. In Russia similar researches have not been conducted, and in the presented foreign works for comparative analysis of clinical-paraclinical data of patients with SGB and oXVDP the number of patients is very small, and the results do not bring clarity to the question of differential diagnosis. Accumulated over the past 20 years experience of FGbNU NCN allows to conduct such an analysis.

Кроме того, отдельной проблемой является проведение дифференциальной диагностики ХВДП с наследственными нейропатиями, схожими по развитию, клиническим и нейрофизиологическим проявлениям. Наиболее часто диагностируемой во взрослом возрасте является наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления (ННСПС), при которой ЭНМГ-исследование выявляет генерализованный демиелинизирующий тип поражения периферических нервов, типичный и для ХВДП (Özel G et al, 2018). Кажущиеся на первый взгляд очевидными дифференциально-диагностические различия между ХВДП и ННСПС на практике вызывают у неврологов и врачей функциональной диагностики большие трудности. Многообразие фенотипических вариантов и однонаправленность нейрофизиологических изменений при ХВДП и при ННСПС (Wong E et al, 2018), а также разные терапевтические подходы, обуславливают необходимость определения более четких маркёров, которые могут помочь в дифференциальном диагнозе.

В зарубежной литературе недостаточно уделено внимания отдаленному катамнезу при ХДН (Sghirlanzoni A. et al., 2000; Kuwabara S. et al., 2008; Zuhairy A.A. et al., 2019). Тем не менее, результаты подобного анализа крайне важны, т.к. они дают понимание о течении болезни и его прогнозе, а также необходимости в поддерживающей терапии с целью планирования затрат здравоохранения на лечение данной категории больных. Ещё меньше работ посвящено анализу качества жизни (КЖ) пациентов с ХДН (Harbo T. et al., 2008; Rajabally Y.A. et al, 2016; Merckies I.S.J. et al., 2016). В нашей стране оценка многолетнего течения ХДН не проводилась вовсе; до сих пор не определены факторы неблагоприятного течения рассматриваемых нейропатий.

Связь темы с планом научных исследований центра: диссертационная работа Гришиной Д.А. выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБНУ НЦН в рамках темы научно-исследовательской работы - регистрационный номер ЦИТиС 122041800155-1.

Личное участие автора в получении результатов.

Идея диссертационной работы и ее реализация принадлежат автору. Автором выполнена оценка состояния научной проблемы с использованием литературных данных. Автору принадлежит основная роль в разработке протокола исследования, постановке его цели и задач. Автором самостоятельно проведён анализ данных медицинской документации, сбор анамнеза, неврологический осмотр пациентов с оценкой по клиническим шкалам, анализ, интерпретация и систематизация результатов лабораторных и инструментальных исследований, статистическая обработка данных. На основании полученных результатов сформулированы выводы и практические рекомендации, по материалам работы подготовлены патенты и статьи, опубликованные в научных журналах, результаты исследования были представлены в устных докладах.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Достоверность полученных в ходе исследования результатов, выносимых на защиту положений, выводов и рекомендаций определяются многолетним всесторонним изучением ХДН, достаточным количеством наблюдений, четкими задачами и целью исследования, в соответствии с которыми были выбраны наиболее оптимальные методы статистической обработки данных. Результаты работы согласуются с опубликованными ранее исследованиями по рассматриваемой теме и содержат новые данные.

Научная новизна полученных результатов.

Впервые в РФ в результате многолетней работы создан Общероссийский регистр пациентов с ХДН, объединивший 320 пациентов; проанализированы основные эпидемиологические характеристики данной категории больных; показано, что ХВДП является самой частой ХДН в РФ. Впервые в нашей стране показана проблема гипердиагностики ХВДП, проанализированы причины ошибочной диагностики и спектр основных нозологий, с которыми наиболее часто путают рассматриваемое заболевание.

Впервые проведенный сравнительный анализ клинико-параклинических данных пациентов с ХВДП и не-IgM-ПДП показал отсутствие значимых различий и безоговорочную необходимость проведения электрофореза белков

сыворотки с иммунофиксацией всем пациентам с хроническими приобретенными демиелинизирующими ПНП. Впервые предложены новые клинические, нейрофизиологические и сонографические маркёры, позволяющие дифференцировать мультифокальный вариант ХВДП и ММН, имеющие разнонаправленные терапевтические подходы. Впервые проведен всесторонний анализ данных пациентов с оХВДП, продемонстрирована гетерогенность клинической и нейрофизиологической картины, совершенствован дифференциально-диагностический алгоритм между оХВДП и СГБ. Впервые в РФ данные больных с ХВДП сопоставлены с результатами обследования пациентов с ННСПС, разработан дифференциально-диагностический алгоритм, позволяющий уточнить диагноз на догенетическом этапе. Впервые в российской популяции проведено катамнестическое, клинико-инструментальное обследование пациентов с ХВДП и ММН, болеющих более 5 лет: в первом случае показан благоприятный профиль болезни; во втором – напротив, задержка в постановке диагноза, отсроченное начало лечения, нарушение режима и дозировок иммунотерапии приводят к стойкой инвалидизации пациентов. Впервые определены клинические факторы прогноза неблагоприятного течения ХВДП.

Практическая значимость.

Практическое значение работы заключается в определении фенотипических особенностей и специфики течения ХДН в российской популяции на основании комплексного анализа данных, полученных при создании 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-ПДП, мХВДП и ММН, оХВДП и СГБ, ХВДП и ННСПС). В результате анализа электрофизиологических данных пациентов с оХВДП продемонстрирована патофизиологическая гетерогенность острого дебюта ХВДП, разные векторы развития иммунопатологического процесса. Сравнительный анализ нейрофизиологических изменений при мультифокальном варианте ХВДП и ММН показал различия характеристик моторного блока проведения при демиелинизирующем и нодальном поражении

соответственно. Анализ многолетнего течения ХВДП и ММН позволил оценить особенности развития и течения указанных заболеваний в российской популяции, проанализировать качество оказываемой помощи пациентам с ХДН. Определены клинические факторы прогноза неблагоприятного течения ХВДП, которые совершенствуют тактику ведения данной категории пациентов.

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

Ценность научных работ соискателя.

Создан Общероссийский регистр пациентов с ХДН, что будет способствовать повышению качества оказания медицинской помощи данной категории пациентов. Анализ причин ошибочной диагностики ХВДП позволил всесторонне проанализировать проблему верификации указанного заболевания, определить меры по предотвращению диагностических ошибок. Предложенные новые дифференциально-диагностические маркёры и усовершенствованные алгоритмы дифференциальной диагностики хронических дизиммунных и подобных нейропатий улучшат своевременную диагностику ХДН.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов: по теме диссертации опубликовано 22 печатные работы, включая 18 статей в журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Получены 4 патента на изобретение.

Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:

1. Тумилович, Т.А. Нейровизуализационные дифференциально-диагностические маркеры при мультифокальной моторной нейропатии и мультифокальном варианте хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии / Т. А. Тумилович, В. В. Синькова, Д. А. Гришина и др. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2024. – Т.18. – №1. – С.20–32.

2. Тумилович, Т.А. Сравнительное мультимодальное сенсорное тестирование при мультифокальной моторной нейропатии и мультифокальном варианте хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии / Т. А. Тумилович, **Д. А. Гришина**, Н. А. Супонева, П. А. Федин // Нервно-мышечные болезни. – 2024. – Т.14. – №1. – С.10–24.
3. **Гришина, Д.А.** Мультифокальная моторная невропатия: клиничко-нейрофизиологическая характеристика долгосрочного течения болезни / Д. А. Гришина, Н. А. Супонева, Т. А. Тумилович, М. А. Пирадов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т.16. – №1. – С.42–48.
4. **Гришина, Д.А.** Дифференциальная диагностика хронических приобретенных демиелинизирующих полинейропатий / Д. А. Гришина, Н. А. Супонева, М. А. Пирадов // Российский неврологический журнал. – 2023. – Т.28. – №.6. – С.41–50.
5. Мельник, Е.А. Ретроспективный анализ многолетнего течения хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии / Е. А. Мельник, А. С. Арестова, И. А. Бердалина, Е. В. Гнедовская, **Д. А. Гришина**, Н. А. Супонева, М. А. Пирадов // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2023. – Т.17. – №4. – С.5–16.
6. **Гришина, Д.А.** Гипердиагностика хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии в России / Д. А. Гришина, Н. А. Супонева и др. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2023. – Т.17. – №.3. – С.5–12.
7. Супонева, Н. А. Валидация шкалы суммарной оценки мышечной силы (MRC sum score) для использования у русскоязычных пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией / Н.А. Супонева, А.С. Арестова, Е.А. Мельник, Е.В. Гнедовская, М.А. Пирадов, **Д.А. Гришина** и др. // Нервно-мышечные болезни. – 2023. – Т.13 – №.1. – С.68–74.
8. **Гришина, Д. А.** Нейрофизиологические дифференциально-диагностические маркеры при наследственной нейропатии со склонностью к параличам от

- сдавления и хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии / Д. А. Гришина, Н. А. Супонева // Нервно-мышечные болезни. – 2023. – Т.13 – №.1. – С.52–67.
9. Супонева, Н. А. Острый дебют хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии: клиническое наблюдение / Н.А. Супонева, Д.А. Гришина, Ю.В. Рябинкина и др. // Терапевтический архив. – 2022. – Т.94 – №.4. – С.544–551.
10. Супонева, Н. А. Валидация опросника для оценки качества жизни пациентов с хронической приобретенной полинейропатией (Chronic Acquired Polyneuropathy – Patient Reported Index, CAP-PRI) в России / Н.А. Супонева, А.С. Арестова, Д.А. Гришина и др. // Нервно-мышечные болезни. – 2022. – Т.12. – №.3. – С.17–25.
11. Тумилович, Т. А. Дифференциальная диагностика синдрома Льюиса–Самнера и мультифокальной моторной невропатии: обзор литературы по инструментальным и лабораторным методам / Т.А. Тумилович, Д.А. Гришина, Н.А. Супонева // Нервные болезни. – 2022. – №4. – С.14–18.
12. Ризванова (Арестова), А. С. Синдром Льюиса-Самнера, анализ случаев атипичного дебюта с первичного асимметричного поражения нервов ног / А.С. Ризванова (Арестова), Е.А. Мельник, Н.А. Супонева, Д.А. Гришина // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2021. – №. 3. – С. 79–88.
13. Арестова, А. С. Шкала «Этиология и лечение воспалительной нейропатии» (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, INCAT) для оценки степени инвалидизации у больных хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией: лингвокультурная адаптация в России / А.С. Арестова, Д.Г. Юсупова, Д.А. Гришина, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов и др. // Нервно-мышечные болезни. – 2021. – Т.11. – №.4. – С.26–33.
14. Супонева, Н. А. Атипичные формы ХВДП: диагностика и лечение / Н.А. Супонева, Д.А. Гришина, А.С. Ризванова (Арестова), Е.А. Мельник // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – №3. – С.88–89.

15. Ризванова (Арестова), А. С. Клиническая гетерогенность хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии: трудности диагностики / А.С. Ризванова (Арестова), Н.А. Супонева, Д.А. Гришина // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48 – № 1. – С. 56–64.
16. Гришина, Д. А. Стационарное течение атипичных форм хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии: клиническое наблюдение за 8 пациентами без проведения патогенетической терапии / Д.А. Гришина, Н.А. Супонева, А.С. Ризванова (Арестова) // Нервно-мышечные болезни. – 2020. – Т.10 – №2. – С. 22–30.
17. Ризванова (Арестова), А.С. Особенности проведения высокодозной внутривенной иммунотерапии у пациентов со сниженным уровнем IgA в неврологической практике: обзор литературы и описание клинического случая / А.С. Ризванова, Н.В. Белова, А.А. Раскуражев, Д.А. Гришина и др. // Нервно-мышечные болезни. – 2018. – Т.8. – №3. – С. 58–64.
18. Супонева, Н.А. Внутривенная высокодозная иммунотерапия: практические рекомендации по применению в лечении дизиммунных заболеваний периферического нейромоторного аппарата / Н.А. Супонева, Д.А. Гришина // Нервно-мышечные болезни. – 2015. – Т.5. – №4. – С. 16–23.

Соответствие содержания диссертации специальностям, по которым она рекомендована к защите.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности: 3.1.24 – Неврология. Отрасль наук: медицинские науки.

Заключение.

Диссертационная работа Гришиной Дарья Александровны «Хронические дизиммунные нейропатии: дифференциальная диагностика, катамнез прогноз» является законченным и самостоятельным квалификационным исследованием, в котором содержится решение научной проблемы: совершенствованы методы диагностики и дифференциальной диагностики ХДН, сформирован регистр пациентов с данной категорией пациентов, определены клинические факторы прогноза неблагоприятного течения ХВДП, что имеет большое медико-социальное значение. Диссертационная работа полностью соответствует

требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024, от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук, и может быть представлена к защите по специальности: 3.1.24 – Неврология без дополнительного обсуждения.

Заключение принято на расширенном заседании сотрудников 1-го, 2-го, 3-го, 5-го и 6-го неврологических отделений, отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, консультативно-диагностического отделения, института нейрореабилитации и восстановительных технологий, отдела лучевой диагностики, отдела лабораторной диагностики, лаборатории ультразвуковых исследований, лаборатории клинической нейрофизиологии, многопрофильного клиничко-диагностического центра Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» от 24 апреля 2024 года.

Присутствовало на заседании: 37 человек. Результаты голосования: «за» – 37 человек, «против» – нет, «воздержались» – нет, протокол №3 от 24 апреля 2024 года.

Председатель заседания:

Заместитель директора

по научно-организационной работе и развитию,

Директор института медицинского образования

и профессионального развития,

Ведущий научный сотрудник,

доцент, д.м.н.

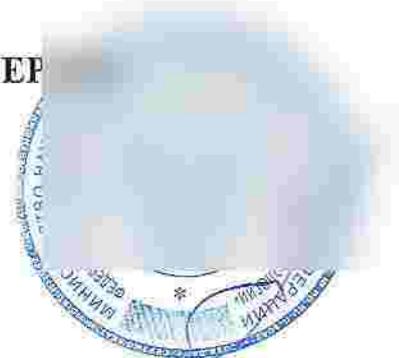


Гнедовская Е.В.

Подпись д.м.н. Гнедовской Е.В. **ЗАВЕР**

Ученый секретарь ФГБНУ НЦН,

кандидат медицинских наук



Сергеев Д.В.