

В диссертационный совет 21.2.016.08
при ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России
(Долгоруковская ул., д.4, г. Москва, 127006)

ОТЗЫВ

Официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующей отделом психоневрологии и эпилептологии Обособленного структурного подразделения - Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Белоусовой Елены Дмитриевны на диссертационную работу Брониной Натальи Витальевны на тему «Неотложные неврологические состояния у детей с заболеваниями системы крови», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

Диссертация написана на актуальную тему, посвящена изучению острых неврологических осложнений у детей с заболеваниями системы крови. Благодаря успехам в лечении онкогематологических заболеваний в последние годы наиболее пристальное внимание уделяется изучению осложнений, связанных как с неопластическим процессом, так и проводимой терапией. Верификация генеза неврологических осложнений часто затруднена вследствие их полиэтиологического происхождения. Важная роль также отводится особенностям течения отдельных гематологических заболеваний, соматическому и инфекционному статусам пациентов. Клиническими проявлениями поражения нервной системы чаще всего являются острые симптоматические эпилептические приступы, нарушение уровня сознания, головная боль высокой интенсивности, очаговый неврологический дефицит и экстрапирамидные нарушения. Данные проявления являются не специфическими и могут возникать вследствие различных патогенетических вариантов повреждения головного мозга, таких как токсическая и дисметаболическая энцефалопатии, синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES - Posterior reversible encephalopathy syndrome), воспалительное поражение центральной нервной системы (ЦНС), в том числе иммунное, цереброваскулярная патология.

В современной научной литературе отсутствуют систематизированные рекомендации по диагностике и терапевтической тактике неотложных неврологических состояний (ННС) у детей с заболеваниями системы крови.

Актуальность диссертационной работы Брониной Н.В. определяется необходимостью систематизации неврологических осложнений у детей с заболеваниями системы крови на всех этапах лечения. Так же важным является создание структурированного подхода к диагностике и сопроводительной неврологической терапии у этой категории пациентов.

Научная новизна полученных результатов исследования, выводов и практических рекомендаций

Научная новизна диссертационного исследования Брониной Н.В. определяется впервые проведенным анализом причин развития ННС у детей с заболеваниями системы крови в многопрофильном и специализированном стационарах. Диссертантом выделены наиболее частые и наиболее тяжелые и прогностически неблагоприятные патогенетические варианты ННС. Определен оптимальный диагностический алгоритм и сроки проведения нейровизуализации у этой категории пациентов. Особое внимание в диссертационной работе уделено факторам риска развития PRES у детей на фоне химиотерапии и после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Брониной Н.В. предложена авторская оригинальная Шкала оценки степени тяжести поражения вещества головного мозга при PRES (Шкала PRES). Данную шкалу возможно использовать при решении вопроса о назначении и длительности применения противосудорожных препаратов у детей с заболеваниями системы крови. Автор приходит к выводу о целесообразности модификации химио- или иммуносупрессивной терапии у детей на этапах лечения, лечение же ННС является в абсолютном большинстве случаев симптоматическим.

Обоснованность и достоверность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Брониной Н.В. проведен ретроспективный анализ 176 случаев развития ННС у 125 пациентов. В анализ были включены повторные случаи развития ННС у детей, интервал между которыми составил более 24 часов. В исследовании использованы оптимальные и достаточные методы статистической обработки данных, определена статистическая значимость полученных результатов. Отмечается логическая взаимосвязь выводов и

практических рекомендаций с поставленными задачами, а также результатами проведенного исследования.

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста, оформлена в одном томе. Диссертационная работа построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов проведенного исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений.

В обзоре литературы представлена характеристика возможных неврологических осложнений у детей с заболеваниями системы крови с учетом современных методов лечения – химио-, иммунной и клеточной терапии. Отмечается многообразие причин развития ННС и стереотипные клинические проявления, что затрудняет диагностику патогенетического варианта ННС и обуславливает необходимость системного анализа факторов риска.

В главе «Материалы и методы» обращает на себя внимание большое число проанализированных случаев развития ННС (176 у 125 пациентов), что важно для адекватной статистической обработки полученных результатов. Трактовка патогенетического варианта ННС проводилась на основании клинического осмотра, лабораторных и инструментальных методов обследования. Необходимо отметить использование диссертантом специализированных современных шкал и критериев для оценки нежелательных побочных явлений при терапии гематологических заболеваний.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований Брониной Н.В. Все ННС разделены по патогенетическим вариантам, исходя из ведущего механизма их развития. Дана подробная характеристика каждой группы неврологических осложнений. Так, в представленном исследовании наиболее частым ННС является токсическая энцефалопатия, которая развивалась у детей как после полихимиотерапии, так и после ТГСК. У этой группы пациентов наиболее частым симптомом были острые симптоматические судороги. Реже отмечалось развитие преходящего острого неврологического дефицита. В группе детей на этапе полихимиотерапии ведущая роль в развитии токсической энцефалопатии отводится метотрексату. Особый интерес представляет подострая метотрексат-ассоциированная энцефалопатия, которая клинически чаще всего проявляется преходящим гемипарезом и требует дифференциальной диагностики с острым нарушением мозгового кровообращения. Особенностью данного вида энцефалопатии

является полный регресс клинической картины в течение короткого времени (до 24 часов), что не противоречит транзиторной ишемической атаке и так же затрудняет верификацию генеза этого состояния. При этом ННС изменения на магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга регрессируют в течение нескольких недель.

Вторым по частоте патогенетическим вариантом ННС в данном исследовании отмечался PRES. Согласно литературным данным, ведущей причиной развития PRES является артериальная гипертензия. Автором диссертации убедительно показано, что в абсолютном большинстве случаев синдром развивается при наличии двух и более из исследуемых факторов риска – терапии системными глюкокортикостероидами, использовании химиопрепаратов и иммуносупрессантов, повышении артериального давления выше 95 перцентиля, значительном нарушении почечной функции и течении инфекционного процесса. Также автором выявлена статистически значимая прямая корреляция между степенью тяжести PRES и количеством анализируемых факторов риска, при оценке по методам Кендалла и Спирмена.

Клинические проявления PRES также оказались неспецифичны. Первым симптомом у детей чаще являлись острые симптоматические эпилептические приступы. Реже PRES был диагностирован у пациентов со снижением уровня сознания, головной болью, нарушением зрения и речи. У детей на этапе химиотерапии оценивался также дополнительно абдоминальный болевой синдром. Прогностическую значимость этого симптома трудно переоценить. Боль в животе может быть первым признаком лекарственно индуцированной полинейропатии с вегетативной дисфункцией, что в дальнейшем очень быстро приводит к развитию вторичного пареза кишечника. При значительном повышении внутрибрюшного давления возможна вторичная церебральная вазоконстрикция, приводящая к срыву процессов ауторегуляции, и как следствие, развитию PRES.

В диагностике PRES важная роль отводится проведению нейровизуализации. Автором показано, что пациентам с подозрением на развитие данного синдрома необходимо проведение именно МРТ головного мозга в первые 24 часа после развития клинических проявлений. На основе результатов МРТ головного мозга изучаемой серии пациентов была разработана авторская Шкала PRES, предназначенная для оценки объема поражения вещества головного мозга. Согласно Шкале PRES, отдельно оцениваются разные отделы головного мозга, так же учитывается характер их поражения (цитотоксический, вазогенный отек, наличие геморрагического компонента, а также накопление контрастного вещества). Диссертантом показана прямая корреляция между степенью тяжести PRES по шкале СТСАЕ

5.0 и баллами по авторской оригинальной Шкале PRES. Формирование фармакорезистентной эпилепсии автор отмечает у детей со средним и тяжелым поражением вещества головного мозга. Таким образом, одной из важных практических рекомендаций является использование Шкалы PRES для решения вопроса о назначении и длительности противосудорожной терапии у детей с данным синдромом.

На третьем месте по частоте развития у детей с заболеваниями системы кров отмечалась цереброваскулярная патология. Как одна из ведущих причин тромбоза церебральных венозных синусов в исследовании рассматривается химиотерапия (использование препаратов аспарагиназы, глюкокортикостероидов). Автором убедительно показано, что внутричерепные кровоизлияния чаще всего (в 2/3 случаев их развития) ассоциированы с летальным исходом. Внутричерепные кровоизлияния преимущественно отмечались у детей вне ремиссии неопластического процесса и были преимущественно паренхиматозными, в двух или более локализациях и в более 50% случаев явились причиной отека вещества головного мозга и дислокации срединных структур. Истинные артериальные ишемические инсульты у детей с заболеваниями системы крови крайне редки и классифицируются как мультифакториальные.

Важная роль отводится воспалительному поражению нервной системы в структуре патогенетических вариантов ННС. Такой вид патологии ЦНС, согласно проведенному диссертантом исследованию, отмечается чаще у пациентов после ТГСК. Наряду с инфекционным поражением головного мозга автор так же отмечает развитие иммунного патологического процесса. Дифференциальная диагностика строится на своевременном проведении нейровизуализации и расширенном исследовании цереброспинальной жидкости, включая исследование не только на вирусные агенты, но и антитела к рецепторам и синаптическим белкам нейронов а так же антинейрональные антитела. Установление иммунного характера поражения ЦНС является сложным ввиду высоких рисков инфекционных осложнений у иммунокомпromетированных пациентов. Однако, в проведенном исследовании наиболее тяжелое поражение головного мозга в этой группе пациентов отмечено у ребенка с реакцией трансплантат против хозяина с поражением ЦНС.

Среди дисметаболических энцефалопатий особого внимания заслуживает энцефалопатия Вернике. Согласно литературным данным авитаминоз у тяжелых соматических больных в современных условиях часто недооценивается и диагностируется лишь посмертно. В диссертации приведена значительная группа пациентов с данным диагнозом,

проанализированы причины и степень алиментарного дефицита и особенности клинической и нейровизуализационной картины, представлена эффективная терапевтическая тактика.

Изложенный материал логично систематизирован и хорошо иллюстрирован 19 таблицами и 25 рисунками. Хочется особенно отметить, что все демонстрационные материалы приведены из личного архива автора. Список литературы содержит 135 источников, из них 27 - отечественных, 108 – зарубежных.

Выводы исследования соответствуют полученным результатам. Практические рекомендации построены в виде алгоритма и могут быть полезны врачам-неврологам в практической работе.

Сведения об опубликованных научных результатах

Основные результаты диссертационной работы представлены в 10 печатных работах, включая 3 оригинальные статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Текст диссертации, таблицы, рисунки и список литературы оформлены в соответствии с предъявляемыми требованиями. Автореферат диссертации Брониной Н.В. соответствует ее содержанию, достаточно полно отражает суть работы и сделанные выводы. Практические рекомендации также отражают результаты исследования и достаточно логичны. Замечаний к автореферату нет.

Заключение

Диссертационная работа Брониной Н.В. на тему «Неотложные неврологические состояния у детей с заболеваниями системы крови», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение важной для детской неврологии задачи – оптимизации диагностики и определения подходов к терапии неотложных неврологических состояний у детей с онкогематологическими заболеваниями, а так же предложен метод оценки тяжести течения синдрома задней обратимой энцефалопатии на основе оригинальной авторской шкалы.

Диссертация Брониной Н.В. соответствует требованиям, установленным пунктом 9 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 (в действующей редакции), а сам автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки).

«18» сентября 2014 г.

Совместных публикаций с автором по теме диссертации не имею.



Официальный оппонент

Заведующая отделом психоневрологии и эпилептологии Обособленного структурного подразделения федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации - Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева

Доктор медицинских наук, профессор  Белоусова Елена Дмитриевна

Выше представленные сведения подтверждаю и согласна на обработку персональных данных  Белоусова Елена Дмитриевна

Подпись заведующей отделом психоневрологии и эпилептологии Обособленного структурного подразделения - Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь  Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кандидат медицинских наук, доцент  Демина Ольга Михайловна
17513, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

Печать учреждения

В диссертационный совет 21.2.016.08

при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования
«Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Долгоруковская ул., д.4, г. Москва, 127006)

СВЕДЕНИЯ

Об официальном оппоненте по кандидатской диссертации Брониной Натальи Витальевны,
на тему: «Неотложные неврологические состояния у детей с заболеваниями системы крови»
по специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки)

Фамилия, Имя, Отчество (полностью)	Ученая степень, наименование отрасли науки, научных специальностей, по которым им защищена диссертация. Ученое звание (при наличии)	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент предоставления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент предоставления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет желательно по теме оппонируемой диссертации)
Белоусова Елена Дмитриевна	Доктор медицинских наук, 14.00.13 нервные болезни, профессор, заслуженный врач Российской Федерации	Обособленное структурное подразделение - Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации	заведующая отделом психоневрологии и эпилептологии	<ol style="list-style-type: none"> 1. Кутлубаев В.Д. Проблема коморбидности эпилепсии и психогенных пароксизмов / М. А. Кутлубаев, В. Д. Менделевич, Г. М. Дюкова, Е. Д. Белоусова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 5. – С. 138-145. – DOI 10.17116/jnevro2020120051138 2. Белоусова, Е. Д. Причины гипердиагностики эпилепсии у детей / Е. Д. Белоусова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 3. – С. 97-102. – DOI 10.21508/1027-4065-2019-64-3-97-102 3. Авакян Г.Н. Проблемы эпилептологии. Ключевые приоритеты, задачи, вызовы и способы их решения / Г. Н. Авакян, Е. Д. Белоусова, С. Г. Бурд [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 396-406. – DOI 10.17749/2077-8333.2019.11.4.396-406 4. Jansen A.C. Clinical characteristics of subependymal giant cell astrocytoma in tuberous sclerosis complex / A. C. Jansen, J. A. Lawson, E. Belousova [et al.] // Frontiers in Neurology. – 2019. – Vol. 10, No. JUL. – P. 705. – DOI 10.3389/fneur.2019.00705. 5. Белоусова, Е. Д. Эффективность и переносимость перампанела как дополнительного препарата в

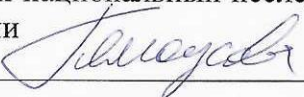
				<p>лечения фокальных и генерализованных тонико-клонических эпилептических приступов у детей в возрасте от 4 до 12 лет / Е. Д. Белоусова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 3. – С. 116-120. – DOI 10.17116/jnevro2021121031116.</p> <p>6. Монахова, А. В. Изменения сердечного ритма при эпилептических приступах как фактор развития синдрома внезапной смерти при эпилепсии (обзор литературы) / А. В. Монахова, А. Ю. Якшина, Е. Д. Белоусова // Русский журнал детской неврологии. – 2019. – Т. 14, № 2. – С. 18-22. – DOI 10.17650/2073-8803-2019-14-2-18-22</p>
--	--	--	--	---

Не являюсь членом ВАК и членом экспертного совета ВАК.


На оппонирование диссертации согласна.

« 23 » мая 2024 г.

Заведующая отделом психоневрологии и эпилептологии Обособленного структурного подразделения - Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 Доктор медицинских наук, профессор

 Белоусова Елена Дмитриевна

Выше представленные сведения подтверждаю
 и согласна на обработку персональных данных

 Белоусова Елена Дмитриевна

Подпись заведующей отделом психоневрологии и эпилептологии Обособленного структурного подразделения - Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации ЗАБЕРЯЮ

Ученый секретарь Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации
 Кандидат медицинских наук, доцент
 17513, г. Москва, ул. Островитянова, д.1



Печать учреждения



Демина Ольга Михайловна