

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук профессора Скрипченко Натальи Викторовны на диссертацию Кулы Ирины Ивановны «Клинико-иммунологические сопоставления в дебюте демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни

Актуальность темы выполненной работы

Актуальность темы обусловлена неуклонным ростом частоты демиелинизирующих заболеваний ЦНС (ДЗЦНС) не только среди взрослого, но и детского населения, повсеместной распространенностью, полиморфизмом клинических проявлений, сохраняющейся высокой частотой инвалидизирующих последствий. До настоящего времени дискуссионными остаются причины развития ДЗЦНС, среди которых значимое место уделяется иммунопатологическим и патобиохимическим механизмам развития, а инфекционному фактору отводится роль триггера. В тоже время в последние годы появляются работы о корреляции частоты обострений РС с активацией герпесвирусной инфекции, чаще инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр и герпеса 6 типа, с чем связывают неблагоприятное течение основного заболевания. Не вызывает сомнения возможность трансформации некоторых ДЗЦНС, таких как диссеминированный энцефаломиелит, поперечный миелит, клинически и радиологически изолированный синдром в рассеянный склероз (РС). Однако причины этого феномена в литературе обсуждаются фрагментарно и не уточнены, хотя, не исключено, что состояние иммунной системы в дебюте заболевания, наличие коморбидных расстройств, в том числе и инфекционных, могут способствовать формированию непредсказуемого течения ДЗЦНС. В этой связи приоритетным является выбранное автором направление исследования по совершенствованию ранней диагностики рассеянного склероза с учетом определения прогностически значимых клинико-иммунологических маркеров заболевания.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций

Достоверность проведенных исследований подтверждается достаточным количеством обследованных пациентов, избранными методиками, корректностью использования методов статистической обработки материала. В работу включены клинико-иммунологические и лучевые данные 100 пациентов, из них 74-пациента с демиелинизирующим заболеванием ЦНС в возрасте от 18 до 47 лет и 26 здоровых лиц (группа сравнения). Средний возраст больных составил $34,78 \pm 9,9$ года. Благодаря

тщательно проанализированному фактическому материалу, суждения и предложения, представленные автором в порядке обобщения полученных результатов, логично вытекают из сути работы, достаточно обоснованы и имеют практическое значение. Проведена корректная математическая обработка всего первичного материала с применением современных пакетов прикладных программ.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций

Установлено, что клинические проявления дебюта рассеянного склероза связаны с реактивацией вирусов семейства *Herpesviridae*, это явилось научным обоснованием необходимости клиничко-лабораторной оценки активности герпесвирусной инфекции для определения тактики ведения и прогнозирования течения рассеянного склероза. Определено, что исследования компонентов системы комплемента и цитокинов IL-4, IL-8, IL-10 у больных в фазе клинически изолированного синдрома целесообразно для оценки выраженности воспалительной демиелинизации, поскольку тяжесть воспаления у больных клинически достоверным рассеянным склерозом коррелирует с усилением цитокинового дисбаланса и активацией системы комплемента. Доказано, что наиболее значимые изменения вещества головного мозга (достоверная разница в объеме поражения ЦНС составляет 1,5-2 раза) имеют место между первой и второй атакой рассеянного склероза в наиболее специфичных зонах поражения (мозолистое тело, спинной мозг, мозжечок и т.д.), что позволило автору выдвинуть гипотезу о том, что радиологически изолированный синдром, монофокальный и мультифокальный клинически изолированные синдромы являются стадиями единого процесса демиелинизации, приводящего к развитию клинически достоверного рассеянного склероза, а не равнозначными вариантами дебюта. Подтверждено наличие хронической латентной и персистирующей герпетической инфекции задолго до манифестации клинически достоверного рассеянного склероза. Представлены критерии прогнозирования течения клинически и радиологически изолированного синдромов и клинически достоверного рассеянного склероза, основанные на иммунологических данных и характеристике герпесвирусной инфекции. Представлено научное обоснование усовершенствования тактики ведения пациентов в дебюте демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, включающей параллельное проведение этиологической диагностики герпесвирусной инфекции, иммунологического обследования крови и ЦСЖ на компоненты системы комплемента и цитокины IL-4, IL-8, IL-10 и проведение МРТ ЦНС, что позволяет оптимизировать как раннюю диагностику, так и прогнозировать течение заболевания, а также определять адекватную лечебную тактику. Проведенное исследование вносит весомый вклад в

совершенствование диагностики и тактики ведения больных с ДЗЦНС, что представляется практически значимым.

Значение результатов исследования для науки и практики

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в том, что на основании исследования компонентов системы комплемента и цитокинов IL-4, IL-8, IL-10 у больных в фазе клинически изолированного синдрома можно судить о выраженности воспалительной демиелинизации и дегенерации уже на ранней стадии демиелинизирующего процесса. Установлено, что клинические проявления дебюта рассеянного склероза связаны с реактивацией вирусов семейства Herpesviridae, это определяет необходимость своевременной клинико-лабораторной оценки активности герпесвирусной инфекции, что является определяющим в прогнозировании течения рассеянного склероза. Представлено научное обоснование целесообразности комплексного обследования пациентов в дебюте рассеянного склероза, включающего этиологическую верификацию герпесвирусов, оценку продукции системы комплемента и цитокинов в ЦСЖ и крови для определения прогноза течения основного заболевания и выбора тактики лечения. Использование усовершенствованной тактики ведения пациентов в дебюте демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы повышает эффективность медицинской помощи пациентам с рассеянным склерозом.

Полученные данные могут быть использованы в лечебных учреждениях для ранней диагностики и прогноза течения ДЗЦНС, определения стратегии ведения пациентов, а также в образовательной деятельности в медицинских ВУЗах и профильных кафедрах на факультете повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей неврологов. Результаты настоящего исследования внедрены в клиническую практику работы кафедры неврологии имени академика С. Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и в практической работе отделений неврологии этого же учреждения.

Обоснованность и достоверность основных положений и выводов

Основные положения, выносимые на защиту, соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Выводы (всего 4) обоснованы и логически вытекают из материалов диссертации. После выводов представлены практические рекомендации, использование которых позволяет усовершенствовать диагностику и тактику ведения пациентов с демиелинизирующими заболеваниями ЦНС.

Общая оценка структуры и содержания диссертации

Работа изложена на 151 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы с результатами собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, указателя литературы, включающего 322 источника, из них 53 отечественных и 269 иностранных. Работа содержит 21 таблиц и 8 рисунков. Представленные автором результаты исследования полностью сформулированы в выводах и практических рекомендациях, отражающих цель, задачи исследования и обоснованность положений, выносимых на защиту.

Автореферат написан логично, доступно, отражает все основные результаты исследований.

Основные положения диссертации докладывались на 4-х Российских и региональных конференциях. По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 5 - в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

При рецензировании работы были выявлены несущественные замечания, которые автором устранены.

В ходе анализа диссертации возникли вопросы:

1. Какие особенности именно герпесвирусной инфекции способствуют нарастанию морфологических изменений ЦНС при демиелинизирующих заболеваниях?
2. Можно ли использовать изученные вами компоненты системы комплемента и цитокины для мониторинга патологического процесса с момента дебюта рассеянного склероза?
3. Как часто вы рекомендуете обследование на поиск маркеров активации герпесвирусной инфекции у пациентов с дебютом рассеянного склероза? Только ли при нарастании клиничко-радиологических изменений или возможно с целью предупреждения обострения?

Заключение

Диссертационная работа **Кулы Ирины Ивановны** «Клинико-иммунологические сопоставления в дебюте демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы» является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научно-практической задачи совершенствования диагностики и тактики ведения демиелинизирующих заболеваний ЦНС, что имеет важное социальное значение. Диссертационная работа по актуальности, методическому уровню, достоверности представленных материалов, их научной новизне и практической

значимости полностью соответствует современным требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Официальный оппонент

заместитель директора по научной работе

ФГБУ «Детский научно-клинический центр

инфекционных болезней ФМБА России»,

заслуженный деятель науки РФ,

доктор медицинских наук профессор

Наталья Викторовна Скрипченко

15.02.2018 г

197022 Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д.9

Эл. адрес: snv@niidi.ru

Раб. тел. 8(812)234-10-38

