

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**на диссертацию Мегеряна Виктора Александровича
«Клинико-иммунологические особенности больных с различными
фенотипами рассеянного склероза», представленную на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
14.01.11 - нервные болезни**

Актуальность темы исследования

В последние годы приоритетные направления научных исследований при рассеянном склерозе представляют наиболее динамично развивающуюся область клинической неврологии. Наряду с изучением факторов риска и клинических закономерностей рассеянного склероза продолжаются исследования в области иммунопатогенеза, поскольку современная иммунотерапия, которая включает более десяти одобренных в мире и в Российской Федерации препаратов с разными механизмами действия, во многих случаях эффективна лишь отчасти. Особенно актуально изучение коморбидности и ее потенциального влияния на активность и течение рассеянного склероза, а также на безопасность и эффективность патогенетической терапии. Как и для других мультифакториальных заболеваний, для развития и прогрессирования рассеянного склероза важны экзогенные факторы, воздействие на которые может способствовать оптимизации прогноза заболевания при правильном выборе патогенетической терапии. В настоящее время доказано, что к таким факторам относятся герпетические инфекции, число исследований в этой области растет. Кроме того, в связи с ведущими иммунопатологическими механизмами при рассеянном склероза, безусловно важен анализ случаев рассеянного склероза с коморбидной аутоиммунной патологией. Высокая распространенность, трудно прогнозируемое течение, быстрое развитие

необратимой инвалидизации при рассеянном склерозе определяют не только медицинское, но и социальное значение проблемы.

В связи с этим, исследование Мегеряна Виктора Александровича, связанное с оценкой аутоиммунной и инфекционной коморбидности в контексте особенностей течения рассеянного склероза, является своевременным, актуальным и представляет важный практический интерес.

Цель и задачи исследования

Целью исследования, безусловно, отражающей актуальность и современное состояние проблемы, было выявление клинко-иммунологических особенностей у больных с различными фенотипами рассеянного склероза, а именно с коморбидной аутоиммунной патологией и ассоциированной реактивацией персистирующей герпес-вирусной инфекции, для улучшения прогноза заболевания и повышения эффективности лечения. Сформулированные задачи соответствуют цели исследования. Методы исследования являются современными, в целом соответствуют цели и поставленным задачам.

Степень обоснованности и достоверности полученных данных

Объем выборки был достаточным для проведения исследования: обследовано 293 больных с достоверным рассеянным склерозом и 395 пациентов группы сравнения.

Работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины. На первом этапе исследования изучена распространенность и структура сопутствующей аллергической, аутоиммунной и инфекционной патологии у пациентов с рассеянным склерозом с выделением клинически значимых вариантов РС. На втором этапе у больных с различными вариантами оценивали клинко-иммунологические показатели. Диагностика и оценка течения рассеянного склероза проводилась в соответствии с международными диагностическими критериями (критерии W.I.McDonald,

2005 г. и Poser, 1983 г., критерии F.Lublin., 2014), а также российскими и международными рекомендациями. В работе применялись информативные скрининговые лабораторные методики. Использованы оптимальные методы статистической обработки данных с помощью современного программного обеспечения.

Научная новизна исследования

Впервые проведено сравнение распространенности и структуры коморбидной аутоиммунной патологии в группах пациентов с рассеянным склерозом, различающихся по активности патологического процесса. Показана связь коморбидной аутоиммунной патологии щитовидной железы, а также реактивации персистирующих герпетических инфекций с показателями активности и скорости прогрессирования рассеянного склероза. Полученные результаты дают возможность оптимизировать объем и профиль обследования больных РС с предполагаемой коморбидной патологией.

Теоретическая и практическая значимость работы несомненна. Исследование частоты и особенностей хронических коморбидных заболеваний, имеющих отношение к функциям иммунной системы, способствует изучению закономерностей сложного иммунопатогенеза рассеянного склероза, а определение их взаимосвязи с характеристиками течения демиелинизирующего заболевания позволит оптимизировать решение диагностических и лечебных задач. Установленные в работе клинические особенности рассеянного склероза, протекающего на фоне дизиммунных заболеваний или клинико-лабораторных признаков реактивации герпетических инфекций, могут быть использованы для персонализированного подхода к ведению пациентов.

Структура, объем и оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 181 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов, структурированной главы результатов и обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, описания перспектив разработки темы, списка литературы, приложения. Работа иллюстрирована 17 таблицами, 29 рисунками. Во введении обоснована актуальность проблемы, изложены цель, задачи, научная новизна и практическая значимость работы, сформулированы положения, выносимые на защиту. Указатель литературы содержит 77 работ отечественных и 135 работ зарубежных авторов. В списке литературы диссертантом приведены наиболее значимые работы отечественных и зарубежных авторов по данной проблеме. Изложение материала в диссертационной работе последовательное и логичное, содержит достаточное количество иллюстраций, что обеспечивает оптимальное восприятие материала.

При решении поставленных задач автор использует адекватные и современные методы для проведения стандартизации и обработки данных, современные статистические программы. В диссертации учтены основные принципы методологии научных исследований: четко сформулированы критерии включения исследуемых лиц в группы, с обоснованием этих критериев. Собственные данные, полученные диссертантом, подтверждаются достаточным объемом проведенного наблюдения с анализом клинико-демографических характеристик рассеянного склероза и использованием адекватных статистических показателей, включая анализ достижения событий, или оценку Каплана-Майера. Результаты работы изложены четко, они в полной мере обосновывают выносимые на защиту положения, а также в основном подтверждают сформулированные выводы. К несомненным достоинствам проведенного автором анализа следует отнести рациональный подход к систематизации потенциально модифицируемой коморбидной

патологии, сопутствующей рассеянному склерозу, с оценкой ее прогностической значимости. Целесообразно подчеркнуть особую значимость результатов и вывода 1, в котором выделены основные коморбидные состояния, потенциально влияющие на выбор препарата для терапии рассеянного склероза и тактику ведения пациента.

Достоверность полученных в диссертационном исследовании фактов не вызывает сомнений.

Автореферат и опубликованные по теме диссертации работы в полной мере отражают содержание исследования. Оформление работы соответствует требованиям ВАК при Министерстве образования и науки РФ.

Уровень апробации диссертационного исследования достаточен, все основные положения представлены на научно-практических конференциях.

По теме диссертации опубликовано 16 работ, из них 4 статьи – в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 1 патент.

При анализе диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. В соответствии с формулировкой задачи 4 и цели исследования предполагается выявление клинико-иммунологических маркеров фенотипов рассеянного склероза с сочетанной патологией - для улучшения прогноза заболевания. Каким образом предложенные в работе маркеры могут улучшить прогноз заболевания? Каким образом, как указано в резюме (стр. 119), средние значения отдельных иммунологических показателей (в отдельно взятых группах) в «комплексе с клинической картиной» могут быть использованы в качестве иммунологических маркеров?
2. В выводе 2 отражены результаты исследования, указывающие на неблагоприятное течение рассеянного склероза с сопутствующими аутоиммунными заболеваниями, а именно высокие показатели активности и скорости прогрессирования. В этом же выводе указана

высокая частота «благоприятных вариантов дебюта» в этой подгруппе больных. Насколько правомерно в этой связи использование термина, или выражения «благоприятный вариант дебюта» и каковы его критерии?

Целесообразно также высказать следующее замечание:

При том, что в основных положениях диссертации использованы четкие формулировки, отмечены отдельные неточности в применении терминов и определений, в частности, «клеточно-гуморальное звено иммунитета» (в положениях, выносимых на защиту и в выводе 4), «полученные данные коррелируют с результатами» (другого исследования) (стр. 60) и некоторые другие.

Высказанное замечание несколько не умаляет приведенных достоинств диссертационной работы и не влияет на положительную ее оценку.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Мегеряна В.А. «Клинико-иммунологические особенности больных с различными фенотипами рассеянного склероза» является завершенной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей существенное научно-практическое значение, а именно обоснованы актуальные подходы к диагностике вариантов рассеянного склероза (с коморбидной аутоиммунной патологией и ассоциированной реактивацией герпес-вирусной инфекции) и к решению вопросов повышения эффективности лечения этих категорий больных.

Диссертационное исследование Виктора Александровича Мегеряна на тему «Клинико-иммунологические особенности больных с различными фенотипами рассеянного склероза» отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением

Правительства Российской Федерации от 24.09.13 №842 (ред. от 28.08.2017г. №1024), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Мегерян В.А. заслуживает присуждения соответствующей ученой степени по специальности 14.01.11 - нервные болезни.

8 ноября 2018г.

Профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, доктор медицинский наук



Тотолян Наталья Агафоновна

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8

Телефон 8(921) 992-24-58; e-mail: ntolyan@mail.ru



Подпись руководителя

Вед. документовед: А.А.Янькова

«09» 11 2018г.