

ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук Столярова Игоря Дмитриевича 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

Рассеянный склероз занимает первое место по распространенности среди демиелинизирующих заболеваний ЦНС. Этиология заболевания неизвестна, заболевание является мультифакториальным, патогенез до конца не изучен, клинические проявления гетерогенны, а течение заболевания трудно прогнозируемо. Однако в последнее время в лечении заболевания все большее значение приобретают высокоэффективные иммуноотропные препараты, что с одной стороны открывает новые возможности в лечении данного заболевания, с другой стороны увеличивается частота развития инфекционных и аутоиммунных осложнений. Учитывая вышеизложенное, важен дифференцированный подход к выбору тактики лечения больных РС, что невозможно без выделения различных фенотипов заболевания.

В современной классификации рассеянного склероза наибольшее значение имеют особенности течения заболевания, в частности, частота обострений, скорость прогрессирования РС. В то же время, с точки зрения прогнозирования течения заболевания перспективно изучение факторов, влияющим на развитие и прогрессирование заболевания. Важно заметить, что для мультифакториальных заболеваний помимо генетической предрасположенности большое значение имеют факторы внешней среды, многие из которых, в частности инфекционные и коморбидные аутоиммунные заболевания являются потенциально модифицируемыми.

Учитывая огромное значение аутоиммунных процессов в патогенезе демиелинизирующих заболеваний, при оценке влияния различных факторов

на течение РС важно учитывать не только клиническую картину, но и показатели иммунного статуса.

Цель работы - Выявить клиническо-иммунологические особенности у больных с различными фенотипами рассеянного склероза (с коморбидной аутоиммунной патологией и ассоциированной реактивацией персистирующей герпес-вирусной инфекции) для улучшения прогноза заболевания и повышения эффективности лечения.

Таким образом, тему рецензируемой работы следует считать актуальной, представляющей научный и практический интерес.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, рекомендаций

Методология исследования базируется на теоретических и практических сведениях отечественной и зарубежной литературы о рассеянном склерозе.

Было обследовано 293 больных с достоверным РС и 395 пациентов группы сравнения, такое число пациентов, при использовании адекватных статистических методов позволило получить статистически значимые результаты при изучении распространенности различных вариантов коморбидной патологии у больных РС на первом этапе исследования. Клинико-иммунологическое обследование выполнено 199 (85%) пациентам общей группы, из них: 165 (70%) с типичным РС, 14 (93%) пациентам с РС и коморбидной аутоиммунной патологией, 20 (87%) пациентам с РС и реактивацией герпетической инфекции. Контрольная группа (n=20) состояла из здоровых доноров, была сопоставима с исследуемыми группами по половозрастным показателям. Таким образом, объем выборки является достаточным для проведения адекватного статистического анализа.

Работа выполнена согласно принципам доказательной медицины, проводилась в два этапа, первый - содержит исследование частоты встречаемости различных коморбидных аллергических, аутоиммунных и инфекционных заболеваний у больных РС, а также в подгруппах с активной

и неактивной формами РС, на основании чего были выделены различные клинические фенотипы заболевания. На втором этапе исследования у пациентов с различными фенотипами РС оценивались основные клинко-эпидемиологические показатели и показатели иммунного статуса. Диагностика РС проведена в соответствии с общепринятыми критериями диагностики (критериям Макдональда, 2005 и Позера, 1983 гг.). Работа выполнена с привлечением современных, информативных иммунологических методик.

Использованные методы статистики адекватны для поставленных целей и задач.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Данной работе впервые изучалось влияние персистирующей герпетической инфекции с реактивацией на течение РС, была доказана связь данной коморбидной патологии с высокими показателями активности и скорости прогрессирования РС. Осуществлено исследование иммунного статуса у больных РС с сочетанной патологией (аутоиммунные заболевания, реактивация герпетической инфекции), у пациентов, имеющих данные варианты сочетанной патологии наблюдались более выраженные проявления активности аутоиммунного процесса по сравнению с типичным РС. Был предложен алгоритм выбора тактики обследования и лечения больных РС в зависимости от характера сочетанной патологии.

Полученные в исследовании данные позволяют оптимизировать тактику обследования и лечения больных РС с различными вариантами коморбидной патологии.

Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования, состоит в том, что полученные результаты свидетельствуют о важности определения влияния клинических

симптомов на конечную точку лечения – активность рассеянного склероза, с целью повышения эффективности оказываемой помощи.

Практические рекомендации четко изложены и могут быть использованы в профильных лечебно-профилактических учреждениях.

Реализация и апробация результатов

По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 1 патент.

Основные результаты работы доложены на VII Сибирской межрегиональной научно-практической конференции «Аутоиммунные заболевания нервной системы – единство и многообразие», Новосибирск, 2015; II Конгрессе Европейской Академии Неврологии, Копенгаген, 2016; Всероссийской молодежной медицинской конференции с международным участием «Алмазовские чтения - 2018», Санкт-Петербург, 2018; Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы исследования и лечения рассеянного склероза», Санкт-Петербург, 2018.

Разработанные принципы ранней диагностики коморбидной патологии у больных рассеянным склерозом внедрены в клиническую практику неврологического отделения клиники РостГМУ, Городского центра рассеянного склероза г. Ростова-на-Дону, неврологического отделения Ростовской клинической больницы ФГБУЗ «Южный окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства» РФ. Результаты диссертационного исследования внедрены в педагогическую практику кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Полнота изложения основных результатов исследования

В работах изложены основные положения диссертационного исследования: оценена распространенность коморбидной дизиммунной и инфекционной патологии у больных рассеянным склерозом, обоснование выделения наиболее клинически значимые фенотипы, изучены клиничко-анамнестические особенности больных с различными фенотипами рассеянного склероза, исследованы иммунологические особенности больных рассеянным склерозом с различными вариантами коморбидной патологии

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 181 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы», «Результаты и обсуждение», заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложения. Работа иллюстрирована 17 таблицами, 29 рисунками. Во введение обоснованы актуальность изучаемой проблемы, изложены цель, задачи, научная новизна и практическая значимость работы, сформированы положения, выносимые на защиту. Список литературы включает 212 наименований, из них 77 на русском и 135 на иностранных языках.

Диссертационный материал изложен последовательно, доступно, логично, содержит достаточное количество иллюстраций, что обеспечивает лучшее восприятие изложенного материала.

В обзоре литературы автор обосновывает целесообразность проведения данного исследования, проводит анализ современного состояния проблемы, приводит данные, опубликованные в зарубежной и отечественной литературе, посвященной теме диссертационного исследования.

Глава 2, «Материал и методы», содержит дизайн исследования, включающий подробную характеристику групп пациентов, методов исследования, применявшихся в работе. Все использованные методики современные и информативные.

В 3 главе подробно представил клинико-статистические показатели (симптоматика в дебюте заболевания, показатели неврологического дефицита, характер течения заболевания) и показатели иммунного статуса (состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета) у больных с различными фенотипами РС.

В главе «Заключение» проведен научный анализ полученных данных, сопоставление собственных исследований с известными данными литературы. Выводы обоснованы и адекватно отражают содержание работы, в полном объеме отражают поставленные задачи, подчеркивая новизну и значимость полученных результатов.

Автореферат написан четко, доступно и полностью отражает результаты диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний по теме диссертации нет.

Оформление работы соответствует требованиям ВАК при министерстве образования и науки РФ

Заключение

Диссертация Мегеряна Виктора Александровича на тему «Клинико-иммунологические особенности больных с различными фенотипами рассеянного склероза», является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей существенное научно-практическое значение для развития неврологии - улучшения прогноза заболевания и повышения эффективности лечения рассеянного склероза путем выявления клиническо-иммунологических особенностей у больных с различными фенотипами заболевания (с коморбидной аутоиммунной патологией и ассоциированной реактивацией персистирующей герпес-вирусной инфекции). Выполненная работа отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства

Российской Федерации от 24.09.13 №842 предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Мегерян В.А. заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.11 - нервные болезни.

Зав. лабораторией нейроиммунологии,
Руководитель центра рассеянного склероза
ФГБУН «Институт мозга человека
им. Н.П. Бехтеревой РАН»,
доктор медицинских наук,
профессор

Столяров И. Д.

197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9; тел. (812) 234-68-30;
e-mail: sid@ihb.spb.ru



Подпись Столярова И.Д. заверяю
Ученый секретарь ФГБУН «Институт мозга человека
им. Н.П. Бехтеревой РАН»,
кандидат медицинских наук



Алексанян З.А.

«08» 10 2018г.