

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

профессора кафедры неврологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктора медицинских наук, профессора

Тотолян Натальи Агафоновны

на диссертационную работу Малько Валерии Алексеевны «Влияние новой коронавирусной инфекции на течение рассеянного склероза», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24 – Неврология (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

В настоящее время нет сомнений, что новая коронавирусная инфекция (COVID-19) может вызывать поражения нервной системы, а также являться триггером манифестации или активности уже имеющихся неврологических заболеваний, особенно дизиммунных. Связь COVID-19 и рассеянного склероза (РС) мало изучена, включая влияние инфекции на обострения и возможное ускорение прогрессирования. В период эпидемии и последующих поворяющихся вспышек инфекции также необходимо понимание подхода к ведению каждого пациента с РС, особенно это актуально для решения вопросов вакцинации, инициации или модификации иммунотерапии. Это определяет необходимость накопления доказательных данных для формирования соответствующих рекомендаций.

Выполненное автором исследование отвечает на ряд связанных с эпидемией COVID-19 актуальных вопросов с анализом данных в большой когорте пациентов с РС, наблюдающихся амбулаторно. Оценены факторы риска более тяжелого течения COVID-19 у пациентов с РС, частота

обострений и прогрессирования после инфекции. Для изучения возможного влияния инфекции на нейродегенерацию как наиболее прогностически значимой составляющей РС после инфекции использованы различные биомаркеры, как лабораторные, так и инструментальные.

Понимание взаимодействия этих двух заболеваний поможет улучшить прогноз, снизить риски и оптимизировать медицинскую помощь, что особенно важно для уязвимых групп пациентов, поэтому тема исследования является крайне актуальной.

Обоснованность научных положений, выносимых на защиту, и научная новизна результатов

Научная новизна результатов исследования заключается в комплексном подходе к изучению взаимосвязи COVID-19 и РС, который реализован в рамках строгого методологического дизайна с использованием однородных групп контроля и сравнения. Применены стандартизированные критерии отбора пациентов, которые позволили получить репрезентативные данные.

Особую научную ценность представляет доказательство отсутствия статистически значимых различий в частоте обострений РС и прогрессирования заболевания между пациентами, болевшими и не болевшими COVID-19 при достаточно длительном периоде наблюдения (1 год). Для исследования двух основных патогенетически значимых составляющих РС (активности и прогрессирования нейродегенерации) применялись современные методы объективизации данных, включая стандартные клинические шкалы, параметры магнитно-резонансной томографии (МРТ) с морфометрией, оптической когерентной томографии (ОКТ) и лабораторные показатели. МРТ-морфометрия головного мозга выявила специфические паттерны атрофических изменений, не связанные с перенесенным COVID-19. ОКТ сетчатки продемонстрировала признаки нейродегенерации у части пациентов с РС после инфекции, что открывает новые направления для долгосрочных исследований. Использование

функциональных и нейропсихологических шкал обеспечило объективную оценку динамики заболевания.

Кроме того, в работе продемонстрированы данные о безопасности и эффективности российских вакцин против COVID-19 у пациентов с РС. Отсутствие серьезных побочных эффектов и значительное снижение риска инфицирования подтверждают целесообразность их включения в клинические рекомендации для этой категории больных.

Обоснованность и достоверность положений, выносимых на защиту, определяется проведенным анализом данных в однородных группах контроля и сравнения, ретроспективным и проспективным дизайном исследования с наблюдением пациентов с РС в течение 1 года после перенесенной инфекции, комплексным подходом к диагностике последствий инфекции, а также соответствием положений поставленным целям и задачам исследования.

Практическая значимость результатов

Результаты диссертационного исследования Малько В.А. важны для клинической практики и улучшения оказания помощи пациентам с РС. Разработанный алгоритм охватывает все этапы ведения пациента с РС от подозрения на COVID-19 до оценки постковидного синдрома после перенесенной инфекции и использования показателей оптической когерентной томографии.

Внедрение математической модели, учитывающей индекс массы тела и сопутствующие хронические заболевания, позволяет прогнозировать риск более тяжелого течения COVID-19 у пациентов с РС на амбулаторном этапе.

Полученные результаты подтверждают отсутствие необходимости модификации иммуносупрессивной терапии РС при риске инфекции и особенно – при низкой вероятности среднетяжелого течения COVID-19.

Степень достоверности и апробация результатов

Благодаря включению 174 обследуемых сформирована статистически значимая база данных. Однородность групп по возрасту, полу и вариантам течения РС минимизирует влияние искажающих факторов, а сочетание проспективного когортного исследования с наблюдением в течение 1 года после инфекции и дизайна «случай-контроль» со сравнением групп с инфекцией и без - обеспечивает высокую валидность проведенного анализа и выводов. Применение стандартных клинических шкал и инструментальных методов обеспечило объективность оценки последствий COVID-19 у пациентов с РС.

Содержание диссертации соответствует специальности 3.1.24 – Неврология, отрасль наук – медицинские науки.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на Инновационном Петербургском медицинском форуме (Санкт-Петербург, 2022, 2023), конгрессе неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ с международным участием (Санкт-Петербург, 2022), 9 конгрессе Европейской академии неврологии (Budapest, 2023), V Конгрессе Российского комитета исследователей рассеянного склероза с международным участием (Уфа, 2023), Всероссийской научно-практической конференции «Перспективные направления диагностики и терапии демиелинизирующих заболеваний» (Ярославль, 2023), Заседании Ассоциации неврологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области (Санкт-Петербург, 2024), Петербургском международном конгрессе по нейронаукам (Санкт-Петербург, 2024).

По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 6 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования РФ.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов
диссертационной работы**

Результаты и выводы исследования обладают важным прикладным значением и могут быть интегрированы в практическую медицину. Результаты исследования внедрены в работу неврологических и реабилитационных отделений ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ФГУЗ Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова» ФМБА России. Также результаты исследования применяются для подготовки обучающихся кафедры неврологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и в научной деятельности научно-исследовательской лаборатории неврологии и нейрореабилитации РНХИ имени профессора А.Л. Поленова.

Структура и содержание диссертации

Диссертационное исследование оформлено в соответствии с требованиями ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, представлено в виде печатного текста объемом 163 страницы и включает следующие разделы:

- введение, определяющее актуальность, цель и задачи исследования;
- обзор литературы, отражающий современные научные представления по проблеме;
- материалы и методы с детальным описанием дизайна исследования и критериев сбора данных;
- результаты собственных исследований, систематизированные в отдельных подглавах;
- обсуждение с анализом полученных данных в контексте современных научных представлений и исследований;
- заключение, обобщающее ключевые аспекты работы;
- выводы, четко соответствующие поставленным задачам;

- практические рекомендации, направленные на внедрение результатов в практическую медицину;
- приложения, содержащие вспомогательные материалы.

Библиографический список состоит из 213 источников, включая 15 российских и 198 зарубежных публикаций. Данные исследования наглядно представлены в 13 таблицах и 23 рисунках.

Выводы работы изложены последовательно и полностью соответствуют заявленной цели. Практические рекомендации, предложенные в исследовании, основаны на статистически значимых результатах, что подтверждает обоснованность их последующего использования в клинической и практике.

В автореферате отражены основные результаты и выводы диссертационного исследования.

Диссертационное исследование оценивается как завершенное, принципиальных замечаний к содержанию работы нет. Цель, поставленная в исследовании, достигнута. Общая оценка работы положительная.

При рецензировании возникли вопросы преимущественно исследовательского характера:

1. В разделе обсуждения приведены данные возможной интерпретации более низкой частоты постковидного синдрома в группе пациентов с РС. Однако неясно, почему в группе здоровых добровольцев частота постковидного синдрома была высокой, составляя 90%, что не вполне согласуется с данными литературы о постковидном синдроме в разных популяциях.
2. У обследованных пациентов с РС медиана длительности заболевания достоверно различалась ($p=0,019$) и составила 5 лет [1; 10,5] в группе болевших COVID-19 и 1 год [0,25; 9,5] в группе не болевших. Известно, что длительность РС является фактором, определяющим выраженность нейродегенерации, что может отражаться и на

показателях ОКТ. В работе получены данные и сделан вывод о более выраженном истончении слоев сетчатки по данным ОКТ у пациентов с РС, болевших COVID-19, а также обсуждается возможное влияние перенесенной инфекции на выраженность нейродегенерации. В подгруппах пациентов, обследованных с помощью ОКТ, статистического различия по длительности РС не получено, тем не менее, как автор оценивает вероятность связи большей выраженности нейродегенерации по данным ОКТ в группе болевших COVID-19 с большей длительностью заболевания у индивидуальных пациентов? Проводился ли такой анализ данных?

Заключение

Диссертационное исследование Малько Валерии Алексеевны «Влияние новой коронавирусной инфекции на течение рассеянного склероза», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненное под руководством доктора медицинских наук, профессора Бисаги Геннадия Николаевича, является законченной научно-квалификационной работой. Решение актуальной научной задачи заключается в анализе последствий инфекции COVID-19 у пациентов с РС, а также в оптимизации подходов к ведению пациентов с РС и COVID-19, наблюдающихся в амбулаторных условиях, что имеет важное значение в рамках специальности 3.1.24 Неврология.

Работа Малько Валерии Алексеевны по актуальности, научной новизне, практической и теоретической значимости, степени обоснованности положений, выносимых на защиту, рекомендаций и выводов полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор

заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.24
— Неврология.

Совместных публикаций с диссертантом не имею.

Согласие на обработку персональных данных подтверждаю.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры неврологии Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени
академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации

Д.м.н., профессор

Тотолян Наталья Агафоновна

Подпись Тотолян Н. А. заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
Минздрава России

Д.м.н., профессор



Беженарь Виталий Федорович

« 12 » мая

2025 г.

192007, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Тел. 8(812) 338-71-66, e-mail: info@1spbgmu.ru

Сайт: <https://www.1spbgmu.ru/>