

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Масловой Натальи Николаевны на диссертационную работу Поповой Екатерины Валериевны на тему «Этиологические, эпидемиологические и патогенетические аспекты труднокурабельных, атипичных форм рассеянного склероза», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни

Актуальность темы исследования

Рассеянный склероз (РС) относится к социально-значимым заболеваниям современной медицины в связи с тем, что является одной из частых причин инвалидизации лиц молодого, трудоспособного возраста. Начиная с 90-х годов прошлого столетия, активно разрабатываются и внедряются препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), что позволяет большому количеству больных с РС сохранять достаточно высокий уровень качества жизни. Однако, несмотря на столь выраженные успехи современной медицины, не все аспекты патогенеза рассеянного склероза к настоящему времени изучены. Нередко наблюдаются случаи труднокурабельного, агрессивного течения заболевания. К таким вариантам относятся первично-прогрессирующий рассеянный склероз (ППРС) и активно воспалительный рассеянный склероз (концентрический склероз Бало, болезнь Марбурга, псевдотуморозный рассеянный склероз - АВРС), в основе которых лежат разные по соотношению друг к другу воспалительный и нейродегенеративный процессы.

Согласно последним международным эпидемиологическим данным отмечается рост распространенности РС, случаи заболевания стали регистрировать среди национальностей, которым до недавнего времени считалось несвойственно болеть рассеянным склерозом, а также все чаще фиксируется и его более агрессивное течение. Ввиду многогранности патогенеза заболевания, очень часто возникают трудности в подборе

адекватной терапии на этапе дебюта, что приводит к значительному повышению риска инвалидизации больного. Эпидемиологические исследования, проводимые не только за рубежом, но и в нашей стране, нацелены, в том числе, на выявление причин роста показателя распространенности заболевания. Исследователи обращают пристальное внимание генетике рассеянного склероза. На сегодня создана генетическая карта, куда к 2017 году была внесена информации более чем о 200-х локусах, которые в разной степени вносят вклад в развитие заболевания. В совокупности с эпидемиологическими исследованиями генетический анализ способствует выявлению маркеров для прогнозирования течения заболевания уже на этапе дебюта и, как следствие, появилась возможность разработать оптимальный алгоритм ведения каждого конкретного пациента. Однако, проводимые эпидемиологические и генетические исследования, посвящены в основном ремиттирующему рассеянному склерозу (РС) и не дают представления о распространенности как первично-прогрессирующего, так и активно воспалительного РС на территории РФ.

Представленная диссертационная работа является первым комплексным исследованием (эпидемиологическим и генетическим) популяции больных с первично-прогрессирующим РС в РФ и с активно воспалительным РС как в России, так и в мире. Это в полной мере позволило впервые доказать воздействие внешних факторов (ряд вредных факторов окружающей среды и ряд инфекционных агентов) совместно с генетическими маркерами, на формирование степени выраженности как воспалительных реакций, так и нейродегенеративных процессов, что и определяет разные типы течения заболевания. Выявленные клинко-эпидемиологические и генетические маркеры могут существенно облегчить прогнозирование течения заболевания на этапе появления первых клинических проявлений и, соответственно, своевременно подобрать адекватную терапию, а также способствовать проведению профилактических мероприятий в таких группах риска, как радиологически изолированный синдром и среди родственников пациентов. Таким образом, актуальность темы диссертации, ее практическая и теоретическая значимость очень высоки.

Научная новизна положений, исследований и результатов

Ранее исследования показателя распространенности в основном касались популяции больных РС или ремиттирующего рассеянного склероза. Единичные работы зарубежных ученых посвящены эпидемиологии первично-прогрессирующего рассеянного склероза. Аналогичных исследований по активному воспалительному рассеянному склерозу к настоящему времени не проводилось. Автором впервые проведено эпидемиологическое, совместно с генетическим, исследование первично-прогрессирующего РС и активно воспалительного РС на территории нашей страны, а АВРС и в мире. Впервые было показано, что распространенность первично-прогрессирующего РС и активно воспалительного РС в разных регионах отличается (Москва, Тюмень, Екатеринбург и Новосибирск), в основе чего лежит сочетание генетической предрасположенности и разное влияние факторов окружающей среды, в том числе экзогенных интоксикаций. В работе было показано, что ведущим фактором для развития первично-прогрессирующего типа течения РС (преобладает нейродегенеративный процесс) является нарушение метаболизма нервной ткани, в том числе миелина. В отношении активно воспалительного РС было выявлено значимое сочетание комплексного воздействия ряда вредных факторов окружающей среды с частыми инфекционными заболеваниями в детстве и особым сочетанием генетических маркеров, которые связаны с активным аутоиммунно-воспалительным повреждением мозга.

В работе было впервые проведено сравнительное исследование генетических характеристик двух противоположных по соотношению воспаления и нейродегенерации форм РС с типично протекающим ремиттирующим РС, были выделены маркеры для каждого типа течения, определяющие его прогноз. При исследовании эпигенетических характеристик у больных ремиттирующим РС были выявлены изменения в метилировании генов, белковые продукты которых связаны с повреждением миелина, в отличие от больных с первично-прогрессирующим РС, где отмечалось

метилование генов, отвечающих за процессы нейродегенерации. Были выявлены новые группы генов, продукты которых участвуют и в деградации белков и в межклеточной адгезии. Полиморфизм выявленных генов отличается при первично-прогрессирующем РС. В данной диссертационной работе впервые было показано вовлечение метилирования ДНК как эпигенетического механизма формирования различных клинических форм РС. Проведенный комплексный анализ комбинации аллельного полиморфизма в гомо- и гетерозиготном состоянии и внешних воздействий позволил выявить тот факт, что именно при сочетании ряда генетических и внешних факторов, связанных с интоксикациями и инфекциями, определяется тип течения РС.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Е.В.Поповой построена по классической схеме, изложена на 196 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения, а также выводов, практических рекомендаций, списка литературы, списка сокращений и приложений. Работа иллюстрирована 25 таблицами и 18 рисунками, написана хорошим литературным языком.

Во введении представлены актуальность темы, цель и задачи исследования, отражена его новизна и практическая значимость.

В обзоре литературы подробным образом представлены этиологические факторы, патогенез, диагностика и современные подходы к патогенетической терапии РС. Подробно рассматриваются ранее проводимые эпидемиологические и генетические исследования РС, особенности методологии проведения таких исследований. Приведены сравнительные данные более ранних исследований распространенности РС в различных странах. Обзор литературы свидетельствует о глубоком знании проблемы и содержит аргументированные обоснования цели и задач проведенной работы.

В главе 2 «Характеристика материала и методов исследования» подробно описаны все этапы проведенного исследования, представлены методологии эпидемиологического и генетического исследований. Все использованные

опросники и шкалы приведены в Приложениях к диссертации. Четко описаны критерии набора разных групп пациентов с РС в научно-исследовательскую работу, указаны регионы производимого набора больных (Москва, Новосибирск, Тюмень, Екатеринбург).

В главе 3 «Собственные исследования» приведены клинико-демографические характеристики набранных групп, проведено их сравнение между собой, выявлены отличия. Показано, что для первично-прогрессирующего РС значимым является сочетание 7 ассоциаций комбинаций полиморфизмов генов (IL4 rs2243250*C/C, IL17A rs227591*A/G, HLA-DRB1 rs3135388*15(-)/15(-), PSMB9 rs17587*G/G, CLEC16A rs6498169*A/G, IL6 rs1800795*C/C и IL4 rs2243250*T/T) с воздействием в период до первых клинических симптомов факторов внешней среды (экзотоксинов, особенностей питания, проживание в зоне промышленных предприятий). Было отмечено специфическое комбинированное влияние на риски развития данного типа течения РС сочетания IL17A rs227591*A/G и IL4 rs2243250*C/C. При анализе полученных данных в отношении активно воспалительного РС были выделены две значимые комбинации аллелей, изучаемых полиморфизмов (IL6 rs1800795*G/G с CLEC16A rs6498169*A/A) и сочетание наследственного фактора (полиморфизма IL4 rs2243250*C/C) с внешним фактором - частыми острыми стрессовыми ситуациями в анамнезе. Группой сравнения явились пациенты с типично протекающим ремиттирующим РС, для которых также были выявлены специфические характеристики в виде сочетания 5 значимых комбинаций аллелей изучаемых полиморфизмов (IL6 rs1800795*G/G, IL4 rs2243250*C/C, IL17A rs227591*A/G, CLEC16A rs6498169*A/A, PSMB9 rs17587*G/G) и воздействия внешних факторов до дебюта заболевания (особенности питания, контакт с вредными веществами). Таким образом, полученные данные убедительно доказывают отличия исследуемых групп не только фенотипически (выраженность и соотношение нейродегенерации и воспалительных процессов), но и по эпидемиологическим и генетическим характеристикам. Выявленные маркеры применимы как на этапе не первых клинических проявлений заболевания для прогнозирования типа течения РС и разработки оптимального алгоритма ведения, так и для прогнозирования в

группах риска (радиологически изолированный синдром, родственники больных РС) для разработки и внедрения профилактических мероприятий.

В главе «Заключение» проведено обсуждение полученных результатов исследования в сравнении с данными мировой литературы. Показано, что тип течения заболевания зависит от генетически обусловленных сформированных особенностей иммунного реагирования. Для каждого типа течения РС (первично-прогрессирующий РС, активно воспалительный РС и типично протекающий ремиттирующий РС) необходим не только разный набор запускающих факторов и разная комбинация генетических маркеров, но и разная степень воздействия. Изучение особенностей при каждом типе течения РС позволяет прогнозировать профиль пациента и в последующем, в зависимости от профиля, более адекватно проводить подбор патогенетической терапии, что существенно снизит риски инвалидизации пациентов.

Выводы и практические рекомендации конкретны и убедительны, логически следуют из полученных в ходе работы результатов, полностью соответствуют поставленным задачам. Список литературы включает 144 источника (17 отечественных и 127 зарубежных), подавляющее большинство которых опубликовано за последние годы. Оформление диссертационной работы соответствует требованиям, установленным Министерством образования и науки Российской Федерации.

Достоверность полученных результатов и обоснованность научных положений и выводов

Достоверность полученных в ходе работы результатов не вызывает сомнения. Работа выполнена на высоком научном и методическом уровне, основана на большом клиническом материале (346 больных) с использованием современных методов исследования, адекватных поставленным задачам. Выводы и практические рекомендации аргументированы, закономерно вытекают из полученных результатов, в целом отражают содержание диссертационной работы и полностью соответствуют поставленным задачам.

Материалы диссертации активно обсуждались на крупнейших неврологических конференциях и конгрессах последних лет. По теме работы опубликовано 61 печатная работа, в том числе 53 в периодических рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для опубликования основных результатов диссертационных работ (47 в журналах ВАК и 6 статей в зарубежных англоязычных журналах).

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

В диссертационной работе обоснованы методологии проведения эпидемиологического и генетического обследования пациентов с РС, которые дают важную информацию об особенностях разных вариантов течения РС, выявление которых на самых ранних этапах заболевания может улучшить диагностику и прогноз возможного развития того или иного типа течения РС. Решена важная научно-практическая задача – показана зависимость развития разных типов течения РС от различных запускающих факторов с индивидуальной степенью воздействия на генетически обусловленные сформированные особенности иммунного реагирования. Это позволяет не только своевременно прогнозировать тип течения заболевания на этапе дебюта с последующей разработкой оптимальных алгоритмов ведения для каждого конкретного пациента, но и в группах риска - с разработкой профилактических мер.

В работе Е.В.Поповой тщательно проанализированы результаты эпидемиологического, генетического и лабораторного обследований 346 больных рассеянным склерозом (первично-прогрессирующий РС, активно воспалительный РС и типично протекающий ремиттирующий РС), проживающих в Москве, Тюмени, Екатеринбурге и Новосибирске за длительный интервал времени. Большое количество наблюдений и тщательный комплексный статистический анализ позволили получить данные, имеющие приоритет и научную новизну, а также разработать принципы комплексного

подхода к ведению пациентов с РС, что имеет большое значение для практической неврологии.

Оценка автореферата

В автореферате представлены основные этапы работы, результаты и выводы, содержится достаточное количество исходных данных и иллюстрационных материалов. Замечаний по написанию автореферата нет.

Замечания

Принципиальных замечаний к работе нет. Имеются отдельные стилистические погрешности. Данные замечания и уточнения не снижают ценности работы.

Заключение

Диссертационная работа Екатерины Валериевны Поповой «Этиологические, эпидемиологические и патогенетические аспекты труднокурабельных, атипичных форм рассеянного склероза» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности «14.01.11 – нервные болезни», является научно-квалифицированной работой, выполненной при научном консультировании профессора А.Н.Бойко, содержит решение актуальной научно-практической проблемы по применению методов комплексного эпидемиологического и генетического обследования больных РС с целью прогнозирования характера течения заболевания и подбора своевременного оптимального алгоритма ведения для минимизации рисков инвалидизации, и имеет существенное научно-практическое значение для неврологии.

Диссертация Екатерины Валериевны Поповой полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842 (редакция от 21.04.2016г. №335), предъявляемым к диссертационным работам

на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает искомой степени доктора медицинских наук по специальности «14.01.11 – нервные болезни».

Официальный оппонент:

Заведующая кафедры неврологии и нейрохирургии л/ф

ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор

Н.Н. Маслова

Адрес: 214019 Смоленск, ул.Крупской, 28

+7 4812 552426

neuro_smolensk@mail.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Н.Н.Масловой

ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь Ученого совета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

к.м.н., доцент В.С. Петров

«_14_» октября 2019 г.

