

ОТЗЫВ

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

Актуальность темы. Рассеянный склероз является хроническим инвалидизирующим заболеванием, развивающимся в основном у лиц молодого, трудоспособного возраста. Начиная с конца прошлого столетия, разрабатываются и внедряются в практику невролога препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС). Однако сам рассеянный склероз характеризуется вариабельностью течения, в основе чего лежат разные по соотношению друг к другу воспалительный и нейродегенеративный процессы. Имеющиеся в настоящее время ПИТРС направлены на разные звенья патогенеза данного заболевания, что очень часто затрудняет с самого начала подбор оптимального препарата для каждого конкретного пациента. Известно, что чем раньше подобрана правильная терапия ПИТРС, тем больше вероятность существенно замедлить инвалидизацию пациента с РС и сохранить на достаточно высоком уровне качество жизни больного. Эпидемиологические исследования, проводящиеся как в РФ, так и в других странах, позволяют получать не только динамически изменяющиеся показатели распространенности рассеянного склероза в разных регионах, но и выявлять особенности течения данного заболевания в зависимости от множества факторов. В совокупности с генетическим исследованием эпидемиологические наблюдения позволяют сформировать профиль пациента уже на начальных этапах заболевания и подобрать соответствующую терапию. Представленная работа является первым комплексным исследованием (эпидемиологическим и генетическим) популяции больных как с первично-прогрессирующим РС, так и с активно воспалительным РС, проведенным на территории РФ, а активно воспалительного РС в мире, что позволило автору впервые убедительно доказать воздействие совокупности вредных факторов окружающей среды, ряда инфекционных агентов и генетических маркеров на формирование типа течения заболевания. Выявленные особенности могут существенно облегчить подбор адекватной терапии уже на этапе постановки диагноза и тем самым достоверно снизить риски инвалидизации, а также способствовать проведению профилактических мероприятий в группах риска. Таким образом, актуальность темы диссертации, ее практическая и теоретическая значимость очень высока.

Научная новизна. Автором убедительно показано, что распространенность первично-прогрессирующего РС и активно воспалительного РС в разных регионах отличается (Москва, Тюмень, Екатеринбург и Новосибирск), в основе чего лежит именно разное влияние факторов, в том числе экзогенных интоксикаций. В работе было показано, что ключевым моментом в развитии первично-прогрессирующего типа течения РС (превалирует нейродегенеративный процесс) может быть именно нарушения метаболизма нервной ткани, в том числе миелина. Для развития активно воспалительного РС также важно сочетание комплексного воздействия ряда вредных факторов окружающей среды с частыми инфекционными заболеваниями в детстве (более частые вирусные инфекции) и особым сочетанием генетических факторов, что связано с активным аутоиммунно-воспалительным повреждением мозга. В ходе исследования был впервые проведен сравнительный анализ генетических характеристик двух кардинально противоположных форм РС с типично протекающим ремиттирующим РС, выделены особенности каждого типа течения, определяющие прогноз. У больных ремиттирующим РС выявлены эпигенетические изменения в метилировании генов, белковые продукты которых связаны с повреждением миелина, а у больных первично-прогрессирующим РС – с механизмами нейродегенерации. Также были определены новые группы генов, продукты которых участвуют в деградации белков и межклеточной адгезии, полиморфизм которых отличается при первично-прогрессирующем РС. Впервые было показано вовлечение метилирования ДНК как эпигенетического механизма формирования различных клинических форм РС. Проведенный анализ ассоциации наследственных факторов (комбинаций аллельного полиморфизма в гомо- и гетерозиготном состоянии) и внешних воздействий позволил выявить сочетаний генетических и внешних факторов, связанных с интоксикациями и инфекциями, которые определяют тип течения РС, а, следовательно, прогноз и лечебную тактику.

Практическая значимость. В работе продемонстрированы эпидемиологические и генетические особенности разных вариантов течения РС, выявление которых уже на ранних этапах заболевания может улучшить диагностику и прогноз возможного развития того или иного типа течения РС. Учитывая тот факт, что нейрорентгенологические изменения, характерные РС могут верифицироваться еще до первых клинических проявлений (радиологически изолированный синдром), выявление характерных маркеров на доклиническом этапе может способствовать разработке алгоритма ведения данной категории пациентов с целью повышения эффективности и качества оказания медицинской и социальной помощи, что очень актуально в том числе и в семьях с уже имеющимися случаями РС, учитывая, что до 10% больных РС имеют и другие случаи РС среди кровных родственников (семейные случаи). Также выявленные в ходе

проведенного исследования особенности семейного анамнеза по ряду заболеваний, таких как аутоиммунных и онкологических в семьях больных активно воспалительного РС и нейродегенеративных заболеваний в семьях больных с первично-прогрессирующим РС, и высокая частота ряда вирусных инфекций, особенно группы герпес у самих пациентов, позволяют сформировать алгоритмы мониторинга с целью своевременной диагностики и более раннего адекватного лечения РС. Персонафицированный подход к терапии больного РС может способствовать снижению рисков инвалидизации и сохранения высокого уровня качества жизни.

Работа Е.В.Поповой построена по классическому типу, изложена на 196 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы, включающий 144 литературных источников, и приложений. Работа содержит 25 таблиц, 18 рисунков, написана хорошим литературным языком.

В работе Е.В.Поповой тщательным образом проанализированы результаты эпидемиологического, генетического и лабораторного обследований 346 больных рассеянным склерозом (первично-прогрессирующий РС, активно воспалительный РС и ремиттирующий РС), проживающих в Москве, Тюмени, Екатеринбурге и Новосибирске. Большое количество наблюдений и тщательный комплексный статистический анализ позволили автору сделать обоснованные выводы и практические рекомендации. Материалы диссертации активно обсуждались на крупнейших неврологических конференциях и конгрессах, широко представлены в 61 публикации, в том числе 47 статей в журналах ВАК и 6 в зарубежных журналах.

Замечания. По материалам работы нет замечаний, все вопросы были уточнены автором.

Общее заключение:

Таким образом, диссертационная работа Е.В.Поповой является научной квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной проблемы, имеющей важное медицинское и социальное значение: выявление факторов риска развития разных типов течения рассеянного склероза (экзогенные и эндогенные (генетические маркеры)) для разработки оптимального персонафицированного лечебного алгоритма уже на начальных этапах развития заболевания с целью уменьшения рисков инвалидизации больных рассеянным склерозом. Диссертация соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением

Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г. в редакции Постановления Правительства РФ №335 от 21.04.2016г., предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает искомой степени по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней л/ф

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический

Университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России

А.А.Савин

01.11.2019

Подпись доктора медицинских наук, профессора Савина А.А.

ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь, заслуженный врач РФ

доктор медицинских наук, профессор

01.11.2019

Ю.А.Васюк

