Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

"УТВЕРЖДАЮ"

Проректор по научно-исследовательской работе

2019г.

ног доу во Первый МГМУ

ими М. М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет), кандидат медицинских наук

Бутнару Д.В.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

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

Актуальность темы исследования.

Рассеянный склероз (РС) в современной неврологии занимает одну из ведущих позиций среди причин инвалидизации лиц молодого возраста, так как дебют заболевания в основном приходится на возрастной интервал с 18 до 45 лет. Согласно современным данным в мире проживает более 2,3 млн больных с РС, из них более 150 тыс. – в Российской Федерации. Несмотря на существенный прогресс в лечении РС, полностью остановить развитие болезни невозможно и нет пока разработанных алгоритмов диагностики, позволяющих прогнозировать течение заболевания. Это часто вызывает сложности в своевременном подборе адекватной терапии, так как течение РС весьма вариабельно. Например, наиболее часто встречается течение, при котором отмечаются обострения и ремиссии. ремитирующее противоположные позиции занимают первично-прогрессирующее течение (ППРС) и активно воспалительное течение РС (АВРС). При ППРС преобладают первичные нейродегенеративные процессы над воспалением, что приводит к неуклонному медленному нарастанию инвалидизации. В отличие от ППРС, при АВРС (концентрический склероз Бало, болезнь Марбурга, псевдотуморозный рассеянный склероз) отмечается превалирование бурных воспалительных реакций над нейродегенерацией. Это обуславливает актуальность адекватных

клинико-эпидемиологического и генетического исследований для разработки алгоритмов диагностики с целью прогнозирования не только на этапе дебюта заболевания, но и в группах риска.

Согласно проведенным к настоящему времени международным эпидемиологическим исследованиям отмечается рост распространенности РС во всем мире. Однако, большая часть данных исследований нацелена на рассеянный склероз в целом, без дифференцировки по типу течения (единичные исследования за рубежом посвящены ППРС и ни одного не было проведено с целью изучения АВРС). Проведение генетических исследований РС также весьма актуальны в настоящее время, так как позволяют получить ответы на множество вопросов, касающихся патогенеза заболевания и причин, лежащих в основе разнообразия клинических проявлений. Так, например, создана генетическая карта, куда к 2017 году была внесена информации более чем о 200 локусах, которые в разной степени вносят вклад в развитие заболевания. Комплексное клинико-эпидемиологическое и генетическое исследование способствует выявлению маркеров для прогнозирования течения заболевания уже на этапе первых клинических проявлений, что в свою очередь позволит разработать оптимальный алгоритм ведения каждого конкретного пациента.

Представленная диссертационная работа Е.В. Поповой является первым комплексным исследованием (эпидемиологическим и генетическим) популяции больных с ППРС и с АВРС в России, а АВРС еще и в мире. Проведенная научно-исследовательская работа позволила впервые доказать воздействие внешних факторов совместно с генетическими маркерами на формирование степени выраженности воспалительных реакций и нейродегенеративных процессов, разное соотношение интенсивности которых и определяет разные типы течения РС. Выявленные генетические и клинико-эпидемиологические маркеры способствуют облегчению прогнозирования течения РС уже на этапе дебюта, что позволяет своевременно определить правильный алгоритм ведения данной категории больных терапию и разработке профилактических мероприятий в группах риска (радиологически изолированный синдром, родственники пациентов). Таким образом, актуальность выбранной темы диссертационной работы Е.В. Поповой, ее практическая и теоретическая значимость очень высоки.

Общая характеристика диссертационной работы.

Диссертационная работа Е.В.Поповой построена по классической схеме, изложена на 196 страницах машинописного текста и состоит из следующих пунктов: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, собственные исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, список сокращений и приложения. В работе представлено 25 таблиц и 18 рисунков. Диссертационная работа написана хорошим литературным языком.

«Введение» содержит актуальность темы, цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость.

«Обзор литературы» содержит подробное описание этиологических факторов, патогенеза, диагностики, а также современные подходы к патогенетической терапии РС. Большое внимание уделено данным, полученным в ходе ранее проведенных эпидемиологических и генетических исследований РС, приведены сравнительные данные распространенности РС в различных странах. Литературный обзор демонстрирует высокую эрудированность автора в изучаемой проблеме.

В главе «Характеристика материала и методов исследования» описаны все этапы проведенного исследования, а также методологии проведения эпидемиологического и генетического исследований, описаны критерии набора пациентов с ППРС, РРС и АВРС, указаны регионы, где производился набор больных (Москва, Новосибирск, Тюмень, Екатеринбург). Все использованные шкалы и опросники внесены в «Приложения» к диссертации.

В главе «Собственные исследования» автором подробно описаны клиникодемографические характеристики набранных групп, детально проведено их сравнение между собой и выявлены отличия. Отмечено, что для трех фенотипически различных по типу течения групп РС (ППРС, АВРС и РРС) характерны разные сочетания ассоциаций комбинаций полиморфизма генов с внешними факторами: для ППРС IL4 rs2243250*C/C, IL17A rs3135388*15(-)/15(-), rs227591*A/G, HLA-DRB1 PSMB9 rs17587*G/G. rs6498169*A/G, IL6 rs1800795*C/С и IL4 rs2243250*T/Т в сочетании с воздействием в период до дебюта факторов внешней среды (экзотоксины, особенности питания, проживание в зоне промышленных предприятий) для АВРС сочетание IL6 rs1800795*G/G c CLEC16A rs6498169*A/A и IL4 rs2243250*C/C с частыми острыми стрессовыми ситуациями в анамнезе; для PPC сочетание IL6 rs1800795*G/G, IL4 rs2243250*C/C, IL17A rs227591*A/G, CLEC16A rs6498169*A/A, PSMB9 rs17587*G/G) и воздействие внешних факторов до дебюта заболевания (особенности питания, контакт с вредными веществами). Полученные в ходе представленной диссертационной работы Е.В. Поповой данные убедительно доказывают, что в основе разнообразия течения РС лежат именно сочетание выявленных специфических генетических маркеров и факторов внешней среды, под действием которых и происходит формирование разной степени иммунологического реагирования, что и обуславливает разное соотношение выраженности воспаления и нейродегенерации. Применение полученных в ходе исследования данных уже в рутинной неврологической практике позволит не только эффективно подбирать терапию сразу после первых клинических признаков заболевания и минимизировать риски инвалидизации больных, но и разрабатывать профилактические мероприятия для групп риска (радиологически изолированный синдром, семейные случаи).

В главе «Заключение» Е.В.Поповой проведено детальное обсуждение полученных в ходе научно-исследовательской работы результатов в сравнении с данными мировой литературы. Отмечено, что в основе формирования типа течения заболевания лежат генетически обусловленные сформированные особенности иммунного реагирования. Для формирования разного соотношения воспаления и нейродегенерации при разных типах течения РС (ППРС, АВРС и РРС) необходимо наличие не только разного набора пусковых факторов в сочетании с разными комбинациями генетических маркеров, но и разная степень воздействия. Изучение выявленных особенностей позволяет прогнозировать индивидуальный профиль пациента с последующим подбором индивидуальной патогенетической терапии, что и лежит в основе принципа персонифицированной медицины.

«Выводы» и «практические рекомендации» конкретны, убедительны, логически следуют из полученных в ходе работы результатов и полностью соответствуют поставленным автором задачам. Список литературы включает 144 источника, большая часть которых опубликована за последние годы (17 отечественных и 127 зарубежных). Диссертационная работа Е.В. Поповой написана хорошим литературным языком и оформлена согласно требованиям, установленным Министерством образования и науки Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автором лично проведена основная работа на всех этапах научного исследования: проведен анализ источников литературы, на основе которого грамотно составлен обзор. Автором предложен дизайн исследования, самостоятельно определены цель и задачи, проведено эпидемиологическое тестирование, сбор образцов крови для генетического исследования, подготовка анализируемого материала и самостоятельная комплексная статистическая обработка, а также углубленный анализ полученных результатов и интерпретация данных с последующей публикацией результатов.

Достоверность полученных результатов и обоснованность научных положений и выводов.

Достоверность полученных в ходе диссертационной работы Е.В. Поповой результатов не вызывает сомнения, так как они получены на большом клиническом материале и обоснованы тщательным анализом с использованием современных статистических методов. Работа вышолнена на очень высоком научном и методическом уровне, с использованием современных методов исследования, адекватных поставленным задачам. Большое количество наблюдений и тщательный комплексный статистический анализ позволил автору сделать полностью обоснованные выводы и практические рекомендации, закономерно вытекающие из полученных результатов, отражающие содержание диссертации и полностью соответствующие поставленным задачам.

Материалы диссертационной работы Е.В. Поповой активно обсуждались на крупных неврологических конференциях и конгрессах за последние годы (в том числе с международным участием). По теме работы опубликовано 61 печатных работ, из них 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 представленной диссертационной работе Е.В.Поповой обоснованы методологии проведения комплексного эпидемиологического и генетического обследования больных РС, при помощи которых возможно получение важной информации, касающейся особенностей разных вариантов течения РС. Выявление данных особенностей на этапе дебюта заболевания может улучшить диагностику и прогноз. В ходе проведенной работы решена важная научнопрактическая задача – показана зависимость развития разных типов течения РС от различных пусковых факторов с разной степенью воздействия на генетически обусловленное сформированные особенности иммунного реагирования. Все это позволяет и своевременно прогнозировать тип течения заболевания на этапе дебюта, и в группах риска (радиологически изолированный синдром, семейные случаи), что, соответственно, способствует своевременной разработке адекватных алгоритмов ведения для каждого конкретного пациента и профилактических мер. Большое количество наблюдений в совокупности с тщательным комплексным статистическим анализом позволили Е.В. Поповой получить данные, имеющие приоритет и научную новизну, разработать принципы комплексного подхода к ведению больных РС, что безусловно имеет большое значение для практический неврологии.

Замечания:

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Е.В. Поповой нет. Имеются отдельные стилистические погрешности. Данные замечания не снижают ценности работы.

Вопросы:

По ходу ознакомления с диссертационной работой Е.В.Поповой каких-либо вопросов не возникло. Автор подробным образом описал полученные результаты и сопоставил с имеющимися к настоящему времени международными данными, логично сформировал выводы, практическую и научную значимость. Все это указывает на глубокое погружение автора в тему научной работы.

Заключение:

Таким образом, диссертационная работа Поповой Екатерины Валериевны «Этиологические, эпидемиологические и патогенетические аспекты труднокурабельных,

атипичных форм рассеянного склероза», является законченной научной квалифицированной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема, имеющая важное медицинское и социально-экономическое значение: использование клинико-эпидемиологического и генетичекого исследований для прогнозирования течения рассеянного склероза для своевременного адекватного алгоритма ведения не только на этапе дебюта заболевания, но и в группах риска для разработки профилактических мероприятий.

Диссертация полностью 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 безусловно заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Отзыв обсужден, одобрен и утвержден на методическом совещании кафедры нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 10 от 17 октября 2019 года.

Заведующий кафедрой нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет доктор медицинских наук

Данилов А.Б.

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Тел.: 8 (495) 609-14-00 e-mail.: rektorat@mma.ru caйт: https://sechenov.ru 10