

ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора, доктора медицинских наук, заведующего кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей, руководителя неврологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Котова Сергея Викторовича на диссертационную работу Аверченкова Дмитрия Михайловича на тему «Левамизол-ассоциированная воспалительная лейкоэнцефалопатия» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. – неврология

Актуальность темы исследования

Вопрос дифференциальной диагностики острых и хронических форм демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, позволяющий минимизировать социальное и экономическое бремя при заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС), является актуальным в современной неврологии. Одним из острых демиелинизирующих поражений ЦНС, по своему фенотипу клинической картины и характеру поражения вещества головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), в ряде случаев схожим с такой хронической формой демиелинизирующего поражения ЦНС как рассеянный склероз (РС), является левамизол-ассоциированная воспалительная лейкоэнцефалопатия (ЛАВЛЭ). Несмотря на кажущуюся схожесть, подходы к их лечению отличаются, что определяется патогенезом заболеваний. Диссертационная работа Д.М. Аверченкова, посвященная изучению распространенности, особенностей клинической картины, данных нейровизуализации при ЛАВЛЭ, сравнительному анализу маркеров воспаления и нейродегенерации при ЛАВЛЭ и острых демиелинизациях (ОД) другой этиологии – дебют РС и

острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), а также оценке прогноза течения и долгосрочных исходов при ЛАВЛЭ, несомненно является актуальным для науки и практики исследованием.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

При подготовке к исследованию диссертант провел детальный обзор научной литературы доступной на русском и английском языках, где отразил имеющиеся на сегодняшний день представления о распространенности, клинической картине, патогенезе, течении и долгосрочных исходах заболевания, данных нейровизуализации и способах лечения при ЛАВЛЭ. Диссертационная работа выполнена в дизайне обсервационного исследования с ретроспективным анализом данных и проспективным наблюдением. Методы исследования и статистический анализ полученных данных соответствуют требованиям доказательной медицины. Положения, выводы и практические рекомендации, сформированные в диссертационной работе, соответствуют поставленным задачам и цели, основаны на полученных результатах исследования, представленных в достаточном объеме и, таким образом, являются в полной мере обоснованными.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

При проведении исследования диссертант соблюдал строгие критерии включения и исключения, применял объективные методы обследования, корректно использовал соответствующие принятым правилам методы статистического анализа полученных данных.

По результатам диссертационной работы Д.М. Аверченкова получены новые данные о частоте встречаемости ЛАВЛЭ на базе одного центра, характере клинической картины заболевания, выделены МРТ паттерны

поражения вещества головного мозга, разработан алгоритм диагностики ЛАВЛЭ.

Результаты исследования продемонстрировали высокую частоту встречаемости ЛАВЛЭ среди ОД другой этиологии. Выделение двух фаз в течении клинической картины, симптомов продромы, выявление связи дебюта заболевания с приемом препарата левамизол позволяют свести к минимуму диагностические ошибки. Выделенные МРТ паттерны поражения ЦНС обуславливают необходимость высокой настороженности при проведении дифференциальной диагностики ЛАВЛЭ с другими формами ОД. Исходя из патогенеза заболевания диссертантом предложены оптимальные методы лечения. В ходе проспективного наблюдения оценен прогноз течения и долгосрочные исходы заболевания, продемонстрировавший благоприятный характер течения ЛАВЛЭ со значительно более редким переходом заболевания в хроническую форму по сравнению с ОД другой этиологии несмотря на то, что при выполненном Д.М. Аверченковым сравнительном анализе маркеров иммунного ответа в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости у пациентов с ЛАВЛЭ и другими формами ОД отмечен более высокий уровень маркеров острого иммунного ответа при ЛАВЛЭ, а достоверного различия между уровнем маркеров хронического иммунного ответа в исследуемых группах не выявлено.

Практическая значимость и рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные в результате проведенного исследования данные могут быть использованы практикующими врачами-неврологами с целью проведения дифференциальной диагностики острых и хронических форм демиелинизирующих заболеваний ЦНС, таких как ЛАВЛЭ и РС. Связь развития заболевания с фактом приема левамизола определяет необходимость проведения профилактической работы, направленной на борьбу с

бесконтрольным приемом препарата и ограничение его оборота в аптечной сети. Исходя из патогенеза ЛАВЛЭ предложены вероятно наиболее оптимальные методы лечения заболевания.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа изложена на 114 страницах машинописного текста и оформлена согласно ГОСТ Р 7.0.11 – 2011, включает в себя введение, обзор литературы, описание материала и методов, результатов клинико-инструментальных и лабораторных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы, включающий 113 источников (8 отечественных и 105 зарубежных), а также приложение содержащие диаграммы и таблицу.

Введении содержит актуальность, цель и задачи исследования, научную новизну и практическую значимость работы, положения, выносимые на защиту, сведения об апробации и внедрении в работу клинических отделений.

В обзоре литературы отражена информация о иммуномодулирующих свойствах левамизола, описано его влияние на созревание иммунокомпетентных клеток, выработку про- и противовоспалительных цитокинов, нейромедиаторов, тканевых ферментов, работу ионных каналов, представлены вероятные механизмы развития демиелинизирующего воспалительного поражения ЦНС, связанного с применением препарата. Освещены вопросы распространенности подобного осложнения приема левамизола, патогенеза, диагностики, лечения и прогноза ЛАВЛЭ.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования. Диссертантом описаны дизайн исследования, критерии включения и исключения, методы применяемых лабораторных, инструментальных методов обследования и статистической обработки полученных результатов исследования.

В третьей главе Д.М. Аверченков изложил полученные результаты исследования, продемонстрировав высокую частоту встречаемости ЛАВЛЭ в структуре ОД на базе одного центра, выделил 2 фазы в течении клинической картины заболевания, 6 МРТ паттернов поражения ЦНС, а также провел статистический анализ уровней маркеров острого и хронического иммунного ответа и нейродегенерации в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови у пациентов с ЛАВЛЭ и ОД другой этиологии, выявивший более высокий острый иммунный ответ у пациентов с ЛАВЛЭ и не обнаруживший различий в выработке маркеров хронического иммунного ответа в сравниваемых группах. Результаты лечения и исходы заболевания, прогноз его течения оценены с помощью расширенной шкалы оценки степени инвалидизации Куртцке (EDSS) с указанием частоты развития хронической формы заболевания – РС. Кроме того, представлены результаты двух иммуногистохимических исследований препаратов головного мозга (1 биопсийный и 1 аутопсийный материал) подтвердивших воспалительный характер поражения ЦНС при ЛАВЛЭ.

В четвертой части диссертационной работы, посвященной обсуждению полученных результатов, Д.М. Аверченков приводит сравнение результатов исследования с данными литературы и обозначает возможные перспективы дальнейшего исследования темы.

Выводы и практические рекомендации научно-квалификационной работы диссертант сформулировал в полном объеме, корректно в полном соответствии с поставленными задачами и целью исследования.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По теме диссертации опубликована 4 печатных работ, из которых 2 статьи в рецензируемых изданиях из перечня ВАК, 1 статья в иностранном

журнале, индексируемом в библиографической базе данных Scopus, а также 1 тезис на международной конференции.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает основные положения и содержание диссертации, а также выводы и практические рекомендации.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний не имею. Отмечены незначительные стилистические погрешности. Указанные замечания не являются принципиальными и не лишают диссертационную работу своей научно-практической значимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Дмитрия Михайловича Аверченкова «Левамизол-ассоциированная воспалительная лейкоэнцефалопатия», выполненная под руководством член-корреспондента РАН, профессора, доктора медицинских наук Гехт Аллы Борисовны, представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24 – Неврология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – дифференциальная диагностика демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, разработка алгоритма диагностики ЛАВЛЭ, основанного на изучении частоты встречаемости заболевания, особенностях клинической картины, маркерах иммунного ответа и данных нейровизуализации при ЛАВЛЭ, что имеет существенное значение для неврологии.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Дмитрия Михайловича Аверченкова «Левамизол-ассоциированная воспалительная лейкоэнцефалопатия» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук согласно п.9 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., №1024 от 28.08.2017 г., №1168 от 01.10.2018 г., №426 от 20.03.2021, №1539 от 11.09.2021 г., №1690 от 26.09.2022 г., №101 от 26.01.2023 г., №415 от 18.03.2023 г., №1786 от 26.10.2023 г., №62 от 25.01.2024 г.), а сам автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24 - Неврология.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой неврологии ФУВ,
руководителя неврологического отделения
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского
доктор медицинских наук, профессор

С.В. Котов

Подпись д.м.н., профессора С.В. Котова заверяю
Ученый Секретарь

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского
доктор медицинских наук, профессор

«19» 05 2025 год

Н.Ф. Берестень

Адрес: 129110, г.Москва, ул.Щепкина, д.61/2

Рабочий телефон: 8(499)674-07-09

E-mail: press@monikiweb.ru

