



ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, руководителя Тюменского областного центра рассеянного склероза АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник» Сиверцевой Стеллы Анатольевны на диссертационную работу Лютова Оскара Вячеславовича «Клинико-эпидемиологические характеристики и генетические предикторы развития рассеянного склероза в Республике Башкортостан», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.24 – Неврология (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Представленная работа Лютова Оскара Вячеславовича посвящена одной из актуальных проблем современной неврологии – рассеянному склерозу (РС). Это хроническое аутоиммунное заболевание центральной нервной системы (ЦНС) сопровождается значительным снижением качества жизни пациентов и зачастую приводит к инвалидности. Заболевание остается одним из наиболее социально значимых неврологических заболеваний, поражающих лиц молодого трудоспособного возраста. Высокий уровень инвалидизации, прогрессирующее течение и необходимость длительной дорогостоящей терапии определяют значительное бремя болезни для пациента, его семьи и общества в целом.

Несмотря на наличие общероссийских и мировых данных, эпидемиология, клиническое течение, смертность и генетические предикторы РС в Республике Башкортостан ранее не изучались в таком объеме. Проведен анализ динамики показателей за 20-летний период, что позволяет оценить тенденции и прогнозировать дальнейшее развитие ситуации. В работе показан выраженный рост эпидемиологических показателей РС в РБ за последние 20 лет, что соответствует общемировым тенденциям, но требует углубленного анализа на региональном уровне. Выявление причин этого роста (улучшение диагностики,



истинное увеличение заболеваемости) имеет важное значение для планирования медицинской помощи пациентам с РС.

Особый интерес представляет анализ региональных особенностей РС в Республике Башкортостан, учитывая этническую и географическую специфику региона, что является важным вкладом в развитие эпидемиологии демиелинизирующих заболеваний. Работа также направлена на выявление генетических предикторов РС. Изучение полиморфных вариантов генов интерлейкинов и их ассоциаций с риском развития РС вносит вклад в понимание молекулярных механизмов заболевания и открывает перспективы для разработки новых методов прогнозирования и лечения.

Таким образом, тема диссертации обладает высокой научной и практической значимостью.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертация основана на обширном клиническом и статистическом материале, включающем динамический анализ заболеваемости и распространенности РС в регионе за 20-летний период, изучение клинических характеристик пациентов, а также исследование генетических маркеров предрасположенности.

Объектом исследования были больные с достоверным диагнозом РС, предметом исследования - ключевые аспекты эпидемиологии РС. Для установления и верификации диагноза РС использованы современные общепринятые критерии диагностики РС, включающие клинические и лабораторно-инструментальные показатели. У всех пациентов проводилась оценка клинико-демографических данных, анамнеза заболевания, семейного анамнеза, неврологического и соматического статуса, данных нейровизуализации.



Работа включала в себя: описательное эпидемиологическое исследование РС в РБ, анализ основных клинико-эпидемиологических показателей заболевания, их динамику и современные тенденции, а также исследование генетических факторов риска РС в популяции РБ.

Использованы современные методы статистического анализа, что обеспечивает высокую степень достоверности полученных данных. Выводы диссертации логично вытекают из представленных результатов, обладают научной обоснованностью и могут быть использованы в клинической практике.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Новизна исследования определяется впервые проведенным в Республике Башкортостан комплексным клинико-эпидемиологическим и молекулярно-генетическим исследованием рассеянного склероза в динамике за 20 летний период. Впервые в регионе проведен динамический анализ эпидемиологических показателей, установлена принадлежность РБ к зоне высокого риска РС и выявлена тенденция к двухкратному росту распространенности и заболеваемости. Впервые проанализирована частота агрессивного течения РС (8,9%) и показано, что мужской пол является фактором риска более раннего развития инвалидности. Впервые в популяции РБ выполнен анализ выживаемости и смертности, доказано двукратное превышение риска преждевременной смерти и доминирующая роль осложнений РС в структуре причин летальных исходов. Новизна также заключается в выявлении ассоциаций полиморфных вариантов генов IL7R (rs1494558, rs10624573 и rs6897932), IL1R1 (rs2287047), IL2RA (rs12722580) и IL10 (rs1800872) с риском развития рассеянного склероза и создании прогностических моделей на основе анализа синергетических межгенных взаимодействий, что имеет важное значение для персонализированного прогнозирования течения заболевания.



Исследование представляет собой ценный вклад в понимание клинических закономерностей течения РС, что особенно важно для разработки новых алгоритмов диагностики и лечения. Работа отличается высокой степенью научной значимости и актуальностью.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы, ее завершенность

Диссертационное исследование изложено на 143 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 20 таблицами и 6 рисунками. Список литературы содержит 81 отечественных и 165 иностранных источников.

Во введении обоснована актуальность темы, указаны цель и задачи, научная новизна и научно-практическая значимость исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации проведенного исследования. Цель исследования сформулирована корректно и отражает суть выполненной работы, задачи соответствуют цели.

Первая глава содержит анализ отечественных и зарубежных научных публикаций. В обзоре отражены современные представления о рассеянном склерозе, его клинико-эпидемиологических характеристиках, распространенности и факторах риска. Представлены данные о динамике заболеваемости в различных популяциях и анализ современных методов диагностики РС, включая клинические, нейровизуализационные и лабораторные маркеры.

Во второй главе представлены этапы и дизайн исследования, отражены этические аспекты, критерии включения и невключения участников исследования, методы клинического и эпидемиологического анализа, а также



особенности статистической обработки данных. Подробно охарактеризованы методы, использованные для оценки распространенности, динамики инвалидизации и факторов, влияющих на тяжесть течения заболевания.

В третьей главе излагаются полученные результаты. В первом разделе дана клиническая характеристика обследованной выборки пациентов с рассеянным склерозом. Представлен анализ демографических характеристик, факторов риска и клинических особенностей течения РС в регионе. Выявлены различия в течении заболевания между различными группами пациентов, установлены факторы, влияющие на скорость прогрессирования инвалидизации.

Произведен корреляционный анализ, позволяющий определить значимость различных факторов риска в прогрессировании заболевания. Выявлена взаимосвязь между длительностью заболевания и риском развития вторично-прогрессирующего течения. Построена прогнозная модель, основанная на анализе динамики инвалидизации у пациентов с различными клиническими вариантами РС.

Во втором разделе главы описаны данные эпидемиологического исследования, включающего анализ распространенности РС в регионе, тенденций заболеваемости за последние 20 лет, возрастного и гендерного распределения пациентов, а также анализ структуры смертности. Полученные результаты сопоставлены с данными российских и международных исследований, выявлены специфические региональные особенности.

В заключении приводится подробное обсуждение результатов, включающее сопоставление данных мировой литературы с полученными данными популяции пациентов с РС в Республике Башкортостан. Анализируются выявленные тенденции в заболеваемости и инвалидизации, обсуждается влияние различных факторов на прогноз заболевания.



Практическая значимость работы

Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, имеют непосредственное клиническое применение. Данные исследования могут быть использованы в медицинских учреждениях Республики Башкортостан для оптимизации диагностики и медико-социальной помощи пациентам с РС.

Выявленные автором генетические предикторы риска развития РС могут способствовать созданию программ по раннему скринингу пациентов с повышенным риском развития заболевания, что позволит своевременно назначать лечение. Анализ распространенности, заболеваемости, инвалидизации и продолжительности жизни при РС имеет важное значение для организации здравоохранения и планирования медицинской помощи.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

Объема опубликованных по теме диссертации материалов достаточно для ознакомления с основными положениями. Основные материалы работы изложены в 23 публикациях, из них 13 в рецензируемых периодических изданиях, рекомендованных ВАК для диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты и выводы, сформулированные в диссертации, могут быть полезны для практикующих врачей-неврологов, организаторов



здравоохранения, занимающихся разработкой программ по раннему выявлению и профилактике рассеянного склероза, а также для научных сотрудников, исследующих клинико-эпидемиологические аспекты данного заболевания. Представленные данные могут быть использованы в дальнейшем для разработки алгоритмов персонализированного подхода к лечению пациентов с РС и оценки их прогноза.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Лютова Оскара Вячеславовича нет. В ходе изучения материалов диссертации возникли следующие вопросы уточняющего характера, не снижающие научную и практическую значимость работы:

1. Вы указываете, что стандартизированный коэффициент смертности (СКС) для пациентов с РС в РБ составляет 1.92, то есть риск смерти у них почти в 2 раза выше, чем в общей популяции. Однако в мировой литературе, приводятся более высокие цифры (например, 2.0-3.0 в Европе). С чем, по вашему мнению, связано это относительно более низкое значение СКС в вашем исследовании?

2. Результаты молекулярно-генетического анализа убедительно продемонстрировали сложные синергетические взаимодействия между полиморфными вариантами генов интерлейкинов, которые существенно усиливают риск развития рассеянного склероза. Ввиду прогностической ценности этих данных, целесообразно уточнить, какие именно конкретные выявленные ген-генные взаимодействия (например, сочетание определенных аллелей генов) могут быть рекомендованы к первоочередному использованию в качестве наиболее практически ценных биомаркеров в клинической практике региона?

3. В рамках проведенного исследования была ли отдельно рассмотрена или проанализирована когорта пациентов с дебютом рассеянного склероза в



позднем возрасте (после 50 или 60 лет), поскольку данная группа пациентов может иметь специфические клинико-эпидемиологические особенности и факторы риска?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Лютова Оскара Вячеславовича, выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента М.А. Кутлубаева, представляет собой завершенное научное исследование, в котором решена актуальная научная задача, имеющая важное значение для развития неврологии. В работе представлены комплексные данные о клинико-эпидемиологических характеристиках и генетических предикторах рассеянного склероза в Республике Башкортостан, разработаны и научно обоснованы практические рекомендации по совершенствованию медицинской помощи пациентам с данным заболеванием.

Диссертация Лютова Оскара Вячеславовича «Клинико-эпидемиологические характеристики и генетические предикторы развития рассеянного склероза в Республике Башкортостан» представляет собой завершенное научно-квалификационное исследование, выполненное на высоком методологическом уровне.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук согласно п. 9, 10 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 № 723, от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 №

1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 № 101, от 18.03.2023 № 415, от 26.10.2023 № 1786, от 25.01.2024 № 62), а сам автор Лютов Оскар Вячеславович достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки).

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук,
руководитель
Тюменского областного центра
рассеянного склероза

 С.А.Сиверцева

Акционерное общество

«Медико-санитарная часть «Нефтяник»

Тюменский областной центр рассеянного склероза

г. Тюмень, ул. Шиллера, 12

+7 (3452)55-58-63, эл почта: neurolog@bk.ru

Подпись, ученую степень д.м.н. С.А. Сиверцевой заверяю

Главный врач поликлиники

«АО МСЧ «Нефтяник»



К.А. Осипенко

«31» октября 2025 г.