

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
«ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА»

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научно-
инновационной
деятельности
ГБОУ ВПО «Первый
Московский
государственный

университет
им. И.М. Сеченова»

— 2014 г.

Отзыв

ведущей организации на диссертацию
Андреевой Елены Александровны
«Клинико-эпидемиологические характеристики рассеянного
склероза в Калужской области»,
представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности «14.01.11 – нервные болезни».

Актуальность темы исследования. Диссертация Е.А. Андреевой посвящена изучению одной из наиболее актуальных проблем современной неврологии – рассеянного склероза. Проведено эпидемиологическое исследование рассеянного склероза в Калужской области, описаны клинические, психологические особенности заболевания, дан сравнительный анализ отдельных иммуномодулирующих препаратов, изучены осложнения, возникающие при их применении. Рассеянный склероз является распространенным хроническим демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы. Актуальность проблемы связана с высокой распространенностью заболевания у лиц трудоспособного возраста и

развитием на определенной стадии стойкой инвалидизации. Так, через пятнадцать лет после дебюта болезни более 50% пациентов имеют трудности в самостоятельном передвижении. Эпидемиологические исследования рассеянного склероза демонстрируют ежегодное увеличение числа больных, что связано как с истинным ростом заболеваемости, так и с повышением уровня диагностики. В большинстве регионов распространенность заболевания составляет от 30 до 100 случаев на 100000 населения. Разнообразие клинических проявлений рассеянного склероза обуславливает сложность раннего установления диагноза, что, в свою очередь, отодвигает на более поздние сроки своевременное назначение иммуномодулирующей терапии и ухудшает прогноз течения заболевания. Изучение эпидемиологии рассеянного склероза, описание клинических форм и различных вариантов дебюта имеет как научное, так и практическое значение, так как позволяет использовать полученные данные для оптимизации терапевтических и реабилитационных мероприятий. Таким образом, актуальность проведенного Е.А. Андреевой исследования не вызывает сомнений.

Цель исследования. Изучить клиничко-эпидемиологические и клиничко-психологические особенности рассеянного склероза в Калужской области, создать регистр больных, изучить возможность применения методов нейроофтальмологического обследования в диагностике рассеянного склероза.

Задачи исследования.

- Изучить эпидемиологические особенности рассеянного склероза в Калужской области, создать регистр больных.
- Изучить особенности клинических проявлений дебюта рассеянного склероза, выявить факторы, определяющие прогноз заболевания.
- Изучить состояние органа зрения у больных с различными вариантами течения рассеянного склероза, оценить возможности применения методов нейроофтальмологического обследования в диагностике рассеянного склероза.
- Изучить эффективность и переносимость различных видов иммуномодулирующей терапии рассеянного склероза с учетом изменения гематологических и биохимических показателей.
- Изучить психологические особенности больных рассеянным склерозом, получающих различные виды патогенетической терапии.
- **Научная новизна.** Впервые в Калужской области проведено полное эпидемиологическое исследование рассеянного склероза. Установлено, что регион относится к зоне высокого

риска развития данного заболевания с распространенностью 54,7 и заболеваемостью 4,6 на 100000 населения. Показано, что гендерный состав больных характеризуется большей долей мужчин в сравнении с данными других авторов и составляет 1:2,03. Изучены клинические особенности рассеянного склероза на территории области, дана характеристика различных типов течения. Продемонстрировано, что гематологические осложнения терапии интерферонами-бета отличаются стойкостью, в то время как изменение биохимических показателей носит транзиторный характер. Впервые изучено состояние органа зрения у больных с различными вариантами течения рассеянного склероза. Доказана целесообразность применения комплексного нейроофтальмологического обследования как для ранней диагностики рассеянного склероза, так и для мониторинга патологического процесса при длительном течении заболевания. Изучены психологические особенности больных рассеянным склерозом, получающих различные варианты патогенетической терапии.

Практическая значимость. Проведенное эпидемиологическое исследование позволит повысить эффективность оказания медицинской и социальной помощи больным рассеянным склерозом в регионе. Характеристика клинических форм и вариантов дебюта улучшит своевременную диагностику заболевания. Определение факторов прогноза даст возможность дифференцированно подходить к выбору иммуномодулирующей терапии. Результаты исследования гематологических и биохимических параметров обращают внимание неврологов на необходимость регулярного контроля показателей крови при проведении патогенетической терапии, особенно у лиц с сопутствующей соматической патологией. Результаты нейроофтальмологического исследования указывают на целесообразность применения комплексного нейроофтальмологического обследования, как для диагностики рассеянного склероза, так и для мониторинга патологического процесса при длительном течении заболевания, особенно у пациентов, получающих терапию современными ПИТРС, в спектре нежелательных лекарственных реакций которых, имеются изменения со стороны органа зрения. Психологическое исследование определяет целесообразность исследования психологического статуса больных рассеянным склерозом с целью ранней коррекции возможных психопатологических состояний.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 154 страницах, включает введение, обзор литературы, 5 глав результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, содержащий 122 отечественных и 155 иностранных источников. Работа содержит 38 таблицы и 19 рисунков.

В **обзоре литературы** проводится анализ современных представлений о этиопатогенезе рассеянного склероза. Приводится классификация заболевания, дается характеристика клинических форм, в том числе редких. Подробно изложены вопросы, касающиеся иммуномодулирующей терапии, описаны осложнения, возникающие при применении различных препаратов. Представлены современные представления о состоянии органа зрения у больных рассеянным склерозом, определены диагностические возможности комплексного нейроофтальмологического обследования. Рассмотрены психологические особенности больных, в том числе при применении иммуномодуляторов. Литературный обзор показывает высокую эрудированность автора в обсуждаемых вопросах.

Во **второй главе** приводится общая характеристика обследованных больных и методов исследования. Обследовано 551 пациент с достоверным диагнозом «рассеянный склероз» в возрасте от 20 до 61 года (средний возраст $39,5 \pm 9,1$ лет) – 182 мужчин и 369 женщины. В контрольную группу для проведения нейроофтальмологического исследования вошли 20 человек без клинически значимой патологии, возраст обследуемых в данной группе составил от 18 до 61 года.

Были использованы следующие методы исследования: эпидемиологическое, клиническое, психологическое, нейровизуализационное, гематологическое и биохимическое исследование крови, офтальмоскопия, визометрия, периметрия, оптическая когерентная томография, зрительные вызванные потенциалы. Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета программ Statgrafics Plus 5.0, Statistica 6.0, NCSS 2007. Использованные методы соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Третья глава представляет результаты клинко-эпидемиологического исследования. Показано, что Калужская область является зоной высокого риска развития рассеянного склероза с распространенностью 54,7 и заболеваемостью 4,6 случая на 100000 населения. Выявлена тенденция к увеличению заболеваемости за период с 2009 до 2013 гг. Подтверждается роль характера дебюта и длительности первой ремиссии в определении

прогноза течения заболевания.

Четвертая глава посвящена нейроофтальмологическому исследованию. Показано снижение толщины слоя нервных волокон сетчатки вокруг зрительного нерва, макулярного объема у больных с различными вариантами течения рассеянного склероза. Отмечено уменьшение амплитуды и увеличение латентности компонента P100 по данным зрительных вызванных потенциалов, даже у больных, не имеющих жалоб со стороны органа зрения.

Доказана целесообразность применения комплексного нейроофтальмологического обследования для диагностики рассеянного склероза, мониторинга патологического процесса при длительном течении заболевания, особенно у пациентов, получающих терапию современными ПИТРС, в спектре нежелательных лекарственных реакций которых, отмечаются изменения со стороны органа зрения (в частности, отек макулы).

В **пятой главе** приводятся результаты сравнительного исследования иммуномодулирующей терапии рассеянного склероза. Доказано, что все препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, одинаково эффективны в отношении снижения частоты обострений и скорости прогрессирования заболевания. Исследование приверженности пациентов к иммуномодулирующей терапии показало, что при терапии интерфероном-бета-1а в дозе 30 мкг в сутки реже отмечается отказ от лечения, что связано с меньшей выраженностью гриппоподобного синдрома и удобным режимом введения препарата.

Шестая глава посвящена исследованию гематологических и биохимических показателей на фоне терапии интерферонами и глатирамера ацетатом. Показано, что применение интерферонов сопровождается снижением показателей эритроцитарного, лейкоцитарного и тромбоцитарного ростков крови, может также наблюдаться повышение уровня печеночных трансаминаз транзиторного характера. Доказано, что глатирамера ацетат лишен гемато- и гепатотоксичных эффектов.

В **седьмой главе** представлены результаты психологического исследования больных рассеянным склерозом. Показано, что применение препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, приводит к улучшению качества жизни и снижению уровня тревожности.

В **заключительной главе** приводится обсуждение полученных результатов и их интерпретация по отношению к имеющимся данным литературы и современным представлениям о эпидемиологии, клинике и методах терапии рассеянного склероза.

Личное участие автора в получении результатов. Автору принадлежит определяющая роль в постановке задач и обосновании их достижения. Автором проанализировано 279 источников литературы. Оценка неврологического статуса, разработка анкет больных, анализ медицинской документации, оценка степени неврологического дефицита, уровня депрессии, ситуативной и личностной тревожности с использованием соответствующих шкал и опросников, формирование регистра больных, оценка лабораторных методов, оценка данных МРТ головного мозга выполнены лично автором. Автор успешно освоила методы нейроофтальмологического обследования и участвовала в их проведении. Последующая статистическая и аналитическая обработка данных проводилась автором лично. Автор сформулировала выводы, практические рекомендации, подготовила публикации по теме диссертации. Результаты работы получены автором лично или при его непосредственном участии.

Объем исследования достаточен для решения поставленных задач. Используемые в работе методы, а также статистическая обработка полученных данных свидетельствуют о достоверности положений и выводов, сделанных по итогам диссертационного исследования.

Степень достоверности результатов проведенных исследований: достоверность полученных результатов не вызывает сомнения и определяется высоким уровнем клинических знаний, применением современных методов статистического анализа.

Сведения о полноте изложения материалов диссертации в опубликованных работах. По материалам диссертации опубликовано 7 научных работ и 1 принята к печати, из которых 5 опубликовано и 1 принята к печати в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ:

- Маслова Н.Н., Андреева Е.А. Эпидемиология рассеянного склероза в Калужской области // Вестник Новосибирского государственного университета (Серия: Биология. Клиническая медицина). – 2013. - №3. – С. 168-173
- Маслова Н.Н., Андреева Е.А., Ерохина Е.В. Болезнь Лебера. Клиническое наблюдение // Бюллетень Сибирской медицины. – 2013.- №5. – С. 126-132
- Андреева Е.А. Диагностические возможности нейроофтальмологического обследования при рассеянном склерозе: роль оптической когерентной томографии и зрительных вызванных

потенциалов в ранней диагностике рассеянного склероза и мониторинга состояния зрительного анализатора у больных с различными вариантами рассеянного склероза // Бюллетень Сибирской медицины. – 2013. - №5. – С.119-125

- Маслова Н.Н., Андреева Е.А. Рассеянный склероз и нейроборрелиоз. Вопросы дифференциальной диагностики // Медицинский вестник МВД. – 2013. - № 5

- Маслова Н.Н., Андреева Е.А. Возможности нейроофтальмологического обследования в ранней диагностике рассеянного склероза // Медицинский альманах. – 2013. - №5. – С.201-203

- Маслова Н.Н., Андреева Е.А., Белый Ю.А., Ерохина Е.А. Клинико-эпидемиологические и нейроофтальмологические особенности больных с рассеянным склерозом на примере Калужской области». – Принята к печати в № 3 журнала «Анналы клинической и экспериментальной неврологии».

Соответствие содержания диссертации специальности, по которой она рекомендована к защите: материалы диссертационной работы отвечают требованиям соответствия избранной специальности 14.01.11 - "нервные болезни".

Автореферат соответствует содержанию диссертации и оформлен в соответствии с требованиями ВАК.

Ценность научных работ соискателя. Полученные диссертантом данные используются в неврологическом отделении Медико-санитарной части МВД России по Калужской области, внедрены в учебно-методический процесс кафедры неврологии и нейрохирургии Смоленской государственной медицинской академии.

Научное исследование выполнено на высоком методологическом уровне. Полученные результаты представляют несомненную медико-социальную и научно-практическую значимость.

Замечания. Работа написана хорошим литературным языком, иллюстрирована достаточным количеством таблиц и рисунков. При общей положительной оценке диссертационной работы следует остановиться на следующих недостатках: в тексте встречаются сложности стилистического изложения рассуждений автора, затрудняющие восприятие. Указанные замечания не имеют принципиального значения и не портят общего положительного впечатления от прочтения работы.

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что работа Е.А. Андреевой представляет глубокое исследование

эпидемиологии, подходов к диагностике, клинических и психологических особенностей рассеянного склероза, различных вариантов терапии и возникающих при этом осложнений, представляющих актуальную медицинскую задачу. Учитывая высокую теоретическую и практическую значимость проведенной работы, полученные результаты целесообразно использовать как в клинической практике, так и в учебных программах медицинских образовательных учреждений.

Заключение. Таким образом, диссертация Е.А. Андреевой «Клинико-эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в Калужской области» является законченным, научно-квалификационным исследованием и содержит новое решение актуальной научной задачи – изучения эпидемиологии, вариантов течения, подходов к диагностике заболевания, осложнений иммуномодулирующей терапии рассеянного склероза, имеющей существенное значение для неврологии. Принципиальных замечаний по диссертации нет. По актуальности темы, новизне научных результатов, обоснованности выводов и практической значимости диссертационная работа Е.А. Андреевой соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Андреева Елена Александровна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «14.01.11 – нервные болезни».

Диссертация и отзыв обсуждены на заседании кафедры нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Протокол № 2 от «16» сентября

**Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
Минздрава России**

**Владимир Анатольевич Парфенов.
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8
Тел. (499) 248-69-22**

10
11А
12В