

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального
образования
Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова

«УТВЕРЖДАЮ»



ОТЗЫВ

ведущей организации Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Симанив Тараса Олеговича «Оптикомиелит и оптикомиелит-ассоциированные синдромы при демиелинизирующих заболеваниях», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – «нервные болезни».

Актуальность темы исследования

Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы являются одной из наиболее распространённых причин инвалидизации и нетрудоспособности лиц молодого возраста (20-40 лет). Несмотря на достижения в терапии данной группы нозологий, важной

проблемой остается их дифференциальная диагностика, поскольку подходы к терапии рассеянного склероза и оптиконевромиелита (болезни Девика) принципиально различаются.

Это имеет большое значение в определении прогноза, особенно на ранних этапах, в случае наличия изолированных синдромов: оптического неврита и миелита.

В настоящее время идентифицирован чувствительный и специфичный маркер оптиконевромиелита – антитела к аквапорину-4, частота выявления которых варьирует в различных этнических группах. Данные антитела выявляются также и при других состояниях, которые составляют спектр расстройств оптиконевромиелита (изолированные синдромы, системные заболевания соединительной ткани, оптикоспинальный рассеянный склероз, другие аутоиммунные заболевания нервной системы).

Таким образом, изучение клинических, инструментальных и лабораторных характеристик оптиконевромиелита и других демиелинизирующих заболеваний, при которых ведущим синдромом является поражение зрительного нерва и/или спинного мозга, является значимой проблемой, а актуальность работы Т.О. Симанив не вызывает сомнений.

Объём и содержание работы

Диссертация построена по классическому типу и состоит из введения, материалов и методов, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций и изложена на 109 страницах машинописного текста, иллюстрирована 13 таблицами и 16 рисунками. Список литературы содержит 24 отечественных и 158 зарубежных источника.

В обзоре литературы отражены современные представления о патогенезе оптиконевромиелита; приведены данные о заболеваниях из спектра расстройств оптиконевромиелита, их клинические, инструментальные характеристики.

В работе представлены результаты собственного комплексного клинического, лабораторного и инструментального исследования 233 пациентов: 89 пациентов с рассеянным склерозом (в том числе 14 – с дебютом), 30 – с оптиконевромиелитом, 10 – с острым рассеянным энцефаломиелитом, 49 с миелитом, 39 с оптическим невритом, 16 с системными аутоиммунными заболеваниями (в том числе 8 – с неврологическими проявлениями). В контрольную группу вошли 10 здоровых добровольцев. В работе приведена общая характеристика пациентов, подробно описана методика клинического и инструментального обследований.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с применением программы Microsoft Excel 2010 и пакета прикладных программ Statistica 10.

В последующих главах приведены результаты работы, проиллюстрированные клиническими примерами, и их обсуждение, где приводится сопоставление собственных данных, полученных автором, и опубликованных ранее в отечественной и зарубежной литературе. Работа заканчивается выводами, которые соответствуют целям и задачам исследования.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства.

Диссертация Т.О. Симанив выполнена в соответствии с планом научных исследований Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии». Решение поставленных в диссертационной работе вопросов позволяет повысить качество дифференциальной диагностики демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, выявленные маркеры имеют значение для определения дальнейшей тактики лечения.

Цель исследования

Изучение особенностей клинической картины оптиконевромиелита в российской популяции и исследование биохимических маркеров при оптиконевромиелите и изолированных синдромах (оптический неврит, продольный распространённый миелит), в том числе при системных аутоиммунных заболеваниях.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Впервые клинически охарактеризована репрезентативная однородная группа пациентов с оптиконевромиелитом. Установлено, что клиническими особенностями оптиконевромиелита в российской популяции являются: преобладание женщин, относительно поздний возраст дебюта, развитие полного поперечного миелита с поражением шейного и грудного отделов спинного мозга, рецидивирующее течение, а также наличие двустороннего оптического неврита с монофазным течением.

Впервые в российской популяции выявлена и охарактеризована группа высокого риска развития оптиконевромиелита у больных с изолированным продольным распространённым миелитом и двусторонним и рецидивирующим оптическим невритом, а также при демиелинизирующем поражении ЦНС в структуре системных заболеваниях соединительной ткани.

Проведено комплексное клиничко-иммунологическое исследование данных пациентов: выполнено определение антител к аквапорину-4 в сыворотке крови. Данные антитела определяются при оптиконевромиелите и заболеваниях из спектра оптиконевромиелит-

ассоциированных расстройств и не определяются у пациентов с рассеянным склерозом, острым рассеянным энцефаломиелитом и у здоровых лиц. Показаны ассоциации выявления данных антител у пациентов с более протяжёнными очагами в спинном мозге и отсутствием очагового поражения головного мозга. Получены данные об отсутствии корреляции уровня антител к аквапорину-4 с длительностью заболевания, количеством обострений, степенью инвалидизации и изменениями по данным магнитно-резонансной томографии.

Показана высокая чувствительность (86,7%) и специфичность (94,1%) определения антител к аквапорину-4 методом непрямой иммунофлуоресценции с клеточной презентацией антигена у пациентов российской популяции с оптиконевромиелитом и ассоциированными заболеваниями.

Также впервые проведено биохимическое определение продуктов окисления липидов (окисленные липопротеины низкой плотности) и нуклеотидов (8-оксо-2'-дезоксигуанозин) в сыворотке пациентов с оптиконевромиелитом, РС и здоровых добровольцев. При этом показано, что уровни окисленных липопротеинов низкой плотности достоверно не различались. В случае 8-оксо-2'-дезоксигуанозина имеется тенденция к повышению данного показателя у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями. Корреляции между уровнем маркёров окислительного стресса и клинической картиной заболевания выявлено не было.

Значимость полученных результатов исследования для науки и практики.

На основании результатов выполненной диссертационной работы Т. О. Симанив получены убедительные данные о значимости определения антител к аквапорину-4 у пациентов с различными демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы. Полученные данные могут быть использованы для проведения дифференциальной диагностики демиелинизирующих заболеваний, в том числе синдромов демиелинизирующего поражения центральной нервной системы в рамках системного аутоиммунного процесса, что является определяющим для тактики дальнейшего ведения данных пациентов с целью профилактики дальнейших обострений и уменьшения степени инвалидизации.

Результаты данной работы служат основанием для продолжения исследования маркера окислительного повреждения нуклеиновых кислот – 8-оксо-2-дезоксигуанозина, как дополнительного показателя нейродегенеративного процесса, являющегося признаком в первую очередь митохондриальной дисфункции. В перспективе полученные данные могут быть использованы для дополнительной оценки активности заболевания и для ранней оценки эффективности проводимой терапии.

Обоснованность и достоверность полученных результатов

Обоснованность научных положений, выводов и заключений диссертационной работы не вызывает сомнений. Достоверность полученных результатов обеспечивается достаточным объемом клинического материала, применением современных высокотехнологичных диагностических и исследовательских методик. Исследование смоделировано и выполнено по модели одномоментного исследования нескольких групп. При статистической обработке данных применены современные методы, адекватные поставленной цели и задачам, удовлетворяющие требованиям доказательной медицины.

Личный вклад автора

Автор лично участвовал в проведении клинического обследования участников исследования, выполнил определение антител к аквапорину-4, маркёров окислительного стресса (окисленные липопroteины низкой плотности, 8-оксо-2'-дезоксигуанозин), проанализировал литературу по теме диссертационной работы, выполнил статистическую и аналитическую обработку и обобщение полученных результатов, сформулировал выводы и практические рекомендации, подготовил публикации и доклады на конференциях.

Рекомендации по дальнейшему использованию полученных в работе результатов и выводов.

Результаты и выводы диссертационной работы могут использоваться в работе амбулаторной и стационарной неврологической службы для определения тактики ведения пациентов с демиелинизирующими заболеваниями в сложных случаях, при проведении дифференциальной диагностики относительно редких нозологий, при выборе тактики терапии. Рекомендовано исследование антител к аквапорину-4 всем пациентам со зрительными нарушениями и поражением спинного мозга, а также при изолированных синдромах и при отсутствии типичных клинических и нейровизуализационных проявлений рассеянного склероза.

Материалы диссертации могут быть включены в курс лекционных и практических занятий кафедр нервных болезней для преподавания студентам, интернам, ординаторам, аспирантам и врачам, проходящим курсы повышения квалификации и сертификационные циклы по неврологии.

Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 10 работ, из них 4 в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для размещения научных публикаций, в которых полностью отражены основные результаты и выводы исследования.

Замечания

Принципиальных замечаний к содержанию работы и ее оформлению нет.

Заключение

Диссертация Симанив Тараса Олеговича «Оптикомиелит и оптикомиелит-ассоциированные синдромы при демиелинизирующих заболеваниях» является законченным научно-квалификационным трудом, в котором решена актуальная задача повышения качества диагностики демиелинизирующих заболеваний, что имеет важное значение для неврологии. По методическому уровню, новизне, научно-практической значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Симанив Тарас Олегович заслуживает присуждения искомой научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – «нервные болезни».

Отзыв обсужден и утвержден на научной конференции кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России, протокол № 3
от « 29 » _____ сентября 2015 г.

Владимир Анатольевич Парфенов,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии леч.ф-та
ГБОУ ВПО Первый МГМУ
им. И.М.Сеченова Минздрава России
119002 г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1
Тел.: +7(499)248-69-22;
e-mail: neurokafedra@gmail.com

_____ (подпись)
_____ (подпись) (подпись)

На сбор и хранение персональных данных _____ (подпись) (подпись)

Подпись д.м.н., проф. В.А. Парфенова за
Ученый секретарь
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова
Минздрава России
О.Н. Воскресенская



_____ (подпись)
_____ (подпись)
_____ (подпись) 5 г.