

## ОТЗЫВ

Официального оппонента, доктора медицинских наук, (3.1.24), доцента, профессора кафедры неврологии ФУВ Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Московского областного научно-исследовательского клинического института имени М.Ф. Владимирского Котова Алексея Сергеевича, на диссертационную работу Калашниковой Анастасии Константиновны «Клинические, лабораторные и радиологические факторы прогноза течения и исхода демиелинизирующих оптических невритов», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.24. «Неврология» и 3.1.5. «Офтальмология»

### Актуальность исследования

Диссертационное исследование Калашниковой А.К. посвящено одной из актуальных проблем междисциплинарной медицины дифференциальной диагностике и прогнозированию исходов оптических невритов (ОН) в рамках различных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. За последние полтора десятилетия произошли фундаментальные изменения в понимании этиологии демиелинизирующих заболеваний: идентификация антител к аквапорину-4 (AQP4) и гликопротеину миелина олигодендроцитов (MOG) позволила выделить заболевания спектра оптиконеуромиелита (ЗСОНМ) и MOG-ассоциированное заболевание (МОГАЗ) в самостоятельные нозологические единицы. Эта парадигма, безусловно, затронула и подходы к ведению пациентов с оптическим невритом, который может быть первым и единственным проявлением этих болезней.

Несмотря на очевидный прогресс в лабораторной диагностике, клиническая практика сталкивается с существенными трудностями. Типичный для рассеянного склероза (РС) оптический неврит хорошо изучен, однако атипичные формы, ассоциированные с ЗСОНМ и МОГАЗ, требуют иных терапевтических стратегий. Ошибки в диагностике могут привести к назначению неверной патогенетической терапии (например, препаратов, изменяющих течение РС, при ЗСОНМ), что способно спровоцировать тяжелые обострения. В связи с этим, разработка комплексных критериев, основанных не только на серологии, но и на данных нейровизуализации (МРТ зрительных путей) и структурной оценки сетчатки (оптической когерентной томографии — ОКТ), является крайне востребованной.

Диссертантом справедливо подчеркивается, что раннее выявление предикторов неблагоприятного течения и исхода ОН позволит оптимизировать тактику ведения пациентов молодого, трудоспособного возраста, снизив риски инвалидизации по зрению и неврологическому дефициту. Таким образом, актуальность темы диссертации не вызывает сомнений и соответствует современным запросам неврологии и офтальмологии.

## **Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа А.К. Калашниковой представляет собой завершенное научно-практическое исследование, выполненное на высоком методическом уровне. Автором четко сформулированы цель и пять задач исследования, которые полностью раскрыты в ходе работы. Достоверность полученных результатов обеспечивается репрезентативной выборкой (52 пациента с верифицированными диагнозами и 20 здоровых добровольцев в контрольной группе для ОКТ), а также использованием современных и информативных методов обследования.

В работе применен корректный дизайн (когортное наблюдательное исследование с проспективной и ретроспективной частями), что позволило оценить как ретроспективные данные (клиническая картина дебюта, МРТ-паттерны), так и проспективные исходы (конечная острота зрения, инвалидизация по шкале EDSS, данные ОКТ в отдаленном периоде).

Методологическая основа работы включает клинико-неврологический и офтальмологический осмотры, оценку по валидизированным шкалам (EDSS, функциональные системы), высокотехнологичные инструментальные методы (спектральная ОКТ, МРТ с прицельным протоколом зрительных путей) и современные методы лабораторной диагностики (непрямая реакция иммунофлюоресценции с клеточной презентацией антигена для выявления AQP4-IgG и MOG-IgG).

Статистическая обработка данных проведена с использованием лицензионного пакета IBM SPSS Statistics 22. Применены адекватные задачам методы параметрического и непараметрического анализа, включая регрессионные модели (логистическая регрессия и регрессия Кокса) для выявления факторов риска, что обеспечивает высокую степень доказательности сформулированных положений и выводов.

Основные научные результаты диссертации в полной мере отражены в 12 печатных работах автора, включая статьи в журналах, рекомендованных ВАК, и изданиях, индексируемых в Scopus, что подтверждает их апробацию в профессиональном сообществе.

## **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна диссертационной работы не вызывает сомнений. Впервые в отечественной практике проведен всесторонний сравнительный анализ клинических, лабораторных, структурных (ОКТ) и нейровизуализационных (МРТ) особенностей оптических невритов при трех нозологических формах: ЗСОНМ, МОГАЗ и РС.

Автором убедительно продемонстрировано, что демиелинизирующие заболевания в значительной доле случаев могут длительное время манифестировать и протекать в виде изолированного оптического неврита, что подчеркивает необходимость настороженности в отношении ЗСОНМ и МОГАЗ даже при отсутствии другой очаговой симптоматики. Систематизированы и дополнены представления о «типичном» и «атипичном» течении ОН, при этом показано, что атипичный ОН является характерным для ЗСОНМ и МОГАЗ, тогда как для РС более свойственен типичный ОН.

Чрезвычайно важными представляются данные, полученные с помощью оптической когерентной томографии. Установлено, что наиболее выраженная атрофия внутренних слоев сетчатки (слоя нервных волокон и комплекса ганглиозных клеток) и, соответственно, наихудшие функциональные исходы (конечная острота зрения) наблюдаются при ЗСОНМ. Впервые на российской популяции продемонстрирована структурно-функциональная диссоциация при МОГАЗ: значительное истончение слоев сетчатки может сочетаться с относительно хорошим восстановлением зрения, что имеет важное значение для понимания патогенеза заболевания и оценки прогноза.

Значительным вкладом в нейрорадиологию является уточнение МРТ-паттернов поражения зрительного пути. Автором доказано, что атрофия зрительного нерва наиболее характерна для ЗСОНМ, тогда как его утолщение и периневральное накопление контрастного вещества («симптом трамвайных путей») являются высокоспецифичными маркерами МОГАЗ. Короткие очаги в интраорбитальном сегменте подтверждены как типичный признак РС. Кульминацией научной новизны является определение прогностических факторов. Впервые в отечественной практике выделены независимые предикторы неблагоприятного зрительного исхода (двусторонний ОН в дебюте и атипичное течение) и факторы риска рецидивирующего течения ОН (женский пол и утолщение зрительного нерва по данным МРТ). Это имеет прямое практическое значение для ранней стратификации пациентов.

#### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Полученные результаты обладают высокой научной и практической значимостью. Теоретическая ценность работы заключается в углублении понимания гетерогенности демиелинизирующих оптических невритов и выявлении патофизиологических особенностей повреждения зрительного анализатора при разных нозологиях.

Практическая значимость не вызывает сомнений. Разработанные положения позволяют оптимизировать диагностический алгоритм ведения пациентов с оптическим невритом. Обоснована необходимость рутинной оценки клинических признаков атипичности, что служит «красным флагом» для назначения тестов на AQP4-IgG и MOG-IgG.

Для практического здравоохранения предложены четкие МРТ-критерии, обосновывающие необходимость выполнения специализированного протокола зрительных путей у всех пациентов с ОН. Выявленные ОКТ-различия могут использоваться в качестве дополнительного инструмента дифференциальной диагностики в отдаленном периоде заболевания.

Особую ценность представляют выявленные факторы прогноза. Установление таких факторов риска, как женский пол и утолщение зрительного нерва на МРТ для рецидивов ОН, а также двусторонний ОН для неблагоприятного исхода, позволяет практикующим врачам (неврологам и офтальмологам) своевременно формировать группы высокого риска и принимать решение о наиболее агрессивной тактике превентивной терапии.

Результаты исследования внедрены в работу Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета и ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова», а также используются в учебном процессе, что подтверждает их высокую готовность к широкому клиническому применению.

#### **Оценка содержания диссертации и ее завершенность**

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 163 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов, главы результатов собственного исследования, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 56 рисунками и 20 таблицами, что значительно облегчает восприятие материала. Библиографический указатель включает 278 источников (30 отечественных и 248 зарубежных), что свидетельствует о глубокой проработке темы автором.

Во введении убедительно обоснована актуальность темы, четко сформулированы цель и задачи, представлена научная новизна и практическая значимость. Обзор литературы (Глава 1) написан профессионально, охватывает современные представления о нейрофизиологии зрительного пути, детально описывает классификации и критерии диагностики рассматриваемых заболеваний (РС, МОГАЗ, ЗСОНМ), а также роль ОКТ и МРТ. Автор демонстрирует глубокое понимание проблемы и умение работать с научной литературой.

Глава 2 (Материалы и методы) содержит подробное описание дизайна исследования, критериев включения и исключения, а также всех применявшихся клинических, инструментальных и лабораторных методик. Методы статистической обработки описаны корректно и соответствуют современным требованиям.

Глава 3 (Результаты) является центральной и наиболее объемной. Результаты изложены логично, последовательно и наглядно. Проведен детальный анализ клинической картины, особенностей течения, лабораторных данных и лечения в трех сравниваемых группах.

Особый интерес представляют подглавы, посвященные данным ОКТ и МРТ, где продемонстрированы различия между группами, а также выявленные корреляции. Завершается глава описанием факторов прогноза и клиническими наблюдениями, которые удачно иллюстрируют основные выводы работы.

В главе «Обсуждение» (Глава 4) автор сопоставляет полученные результаты с данными мировой литературы, что подчеркивает научную эрудицию диссертанта и позволяет вписать результаты в контекст современных знаний.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из содержания работы, полностью соответствуют поставленным задачам и являются обоснованными. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы Калашниковой А.К. нет.

### **Вопросы по диссертационной работе**

1. В Вашем исследовании продемонстрирована структурно-функциональная диссоциация при МОГАЗ: выраженное истончение слоев сетчатки при относительно хорошем восстановлении остроты зрения. Каковы, на Ваш взгляд, возможные патофизиологические механизмы этого феномена? Связано ли это с преимущественным поражением определенных популяций ганглиозных клеток или с процессами нейропластичности на более высоких уровнях зрительного анализатора?

2. В работе обоснована необходимость выполнения специализированного МРТ-протокола зрительных путей. С какими основными организационными и техническими трудностями, по Вашему мнению, могут столкнуться практические врачи (неврологи/рентгенологи) при попытке рутинного внедрения данного протокола в условиях стандартного стационара или амбулаторного центра?

3. Вы установили, что двустороннее изменение сигнала зрительных нервов при МРТ снижает вероятность благоприятного исхода. Учитывалась ли при этом клиническая латерализация симптомов? Были ли случаи, когда МРТ выявляла двустороннее поражение у пациентов с клинически односторонним ОН, и если да, то каково было прогностическое значение этого феномена?

Данные вопросы носят дискуссионный характер, не снижают научной и практической ценности работы и направлены на углубленное обсуждение темы исследования.

### **Заключение**

Диссертационная работа Калашниковой Анастасии Константиновны на тему: «Клинические, лабораторные и радиологические факторы прогноза течения и исхода демиелинизирующих оптических невритов», представленная на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.24. Неврология и 3.1.5. Офтальмология, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научной задачи по определению клинических, лабораторных и радиологических факторов прогноза течения и исхода демиелинизирующих оптических невритов. Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации. Работа соответствует требованиям п.16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, а ее автор Калашникова Анастасия Константиновна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.24. Неврология, 3.1.5. Офтальмология.

Доктор медицинских наук, доцент,  
профессор кафедры неврологии ФУВ  
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Котов Алексей Сергеевич

02.04.2026 г.

Подпись д.м.н., доцента Котова А.С. заверяю:

Ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского  
д.м.н., профессор

Берестень Наталья Федоровна



Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области  
Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.  
Владимирского

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

Телефон: +7 (499) 674-07-09

Официальный интернет-сайт: <https://www.monikiweb.ru>