

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, руководителя Тюменского областного центра рассеянного склероза АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник» Сиверцевой Стеллы Анатольевны на диссертационную работу Набиева Шихмирзы Рагибовича «Клинико-диагностическое значение симптома центральной вены и концентрации свободных лёгких цепей иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости при рассеянном склерозе», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.24 – Неврология (медицинские науки)

Актуальность избранной темы

Диссертационное исследование Шихмирзы Рагибовича посвящено актуальной проблеме современной неврологии — совершенствованию диагностики рассеянного склероза (РС). Как справедливо указывает автор, РС является ведущей нетравматической причиной инвалидизации лиц молодого возраста среди заболеваний нервной системы, а распространённость данного заболевания в России составляет от 10 до 80 человек на 100 тысяч населения с тенденцией к увеличению. Классический возраст дебюта заболевания (28–31 год) определяет высокую социально-экономическую значимость проблемы своевременной и точной диагностики.

Шихмирза Рагибович обоснованно акцентирует внимание на двух ключевых проблемах диагностики РС: ошибочной диагностике и поздней постановке диагноза. Согласно приведённым в диссертации литературным данным, от 5 до 15% пациентов с установленным диагнозом РС на самом деле не имеют данного заболевания, при этом значительная часть из них получает иммуномодулирующую терапию, сопряжённую с серьёзными рисками для здоровья. Проблема поздней диагностики также остаётся нерешённой, что приводит к несвоевременному началу патогенетической терапии и ухудшению долгосрочных исходов.

В этой связи представляется весьма актуальным поиск новых объективных количественных биомаркеров, позволяющих повысить специфичность диагностики РС. Симптом центральной вены (СЦВ) и свободные лёгкие цепи иммуноглобулинов (СЦИ) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) являются перспективными кандидатами на роль таких маркеров, что подтверждается данными зарубежных исследований. Однако до настоящего времени не были определены оптимальные пороговые значения данных маркеров, а также не изучена диагностическая ценность их комбинированного использования, что обуславливает научную актуальность проведённого исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Научные положения, выносимые на защиту, логически вытекают из поставленных задач исследования и находят достаточное подтверждение в полученных результатах. Первое положение о более частом обнаружении очагов с СЦВ у пациентов с РС по сравнению с пациентами с другими формами многоочагового поражения белого вещества головного мозга подтверждается статистически значимыми различиями между группами, выявленными с помощью U-критерия Манна-Уитни ($p < 0,001$).

Второе положение о высокой точности упрощённых правил подсчёта очагов с СЦВ (правила 3, 5 и 6 очагов) обосновано результатами ROC-анализа с расчётом площади под кривой, чувствительности и специфичности для различных пороговых значений. Автор обоснованно предлагает использовать правило 5 очагов как оптимальное, обеспечивающее баланс между чувствительностью (75%) и специфичностью (83,7%) при относительной простоте применения в клинической практике.

Третье положение о значимо более высокой концентрации свободных каппа-цепей (СКЦ) в ЦСЖ у пациентов с РС по сравнению с группой контроля подтверждается результатами статистического анализа. Важным практическим вкладом является определение оптимального порога концентрации СКЦ (0,17 мкг/мл), который отличается от принятого в российских лабораториях значения (0,50 мкг/мл), что имеет существенное значение для клинической практики.

Четвёртое положение о повышении диагностической точности при комбинированном анализе СЦВ и СКЦ представляется наиболее значимым с практической точки зрения. Разработанная диагностическая модель, интегрирующая оба маркера, демонстрирует существенное улучшение параметров чувствительности и специфичности по сравнению с изолированным использованием каждого из маркеров — обнаружение 5 очагов с СЦВ и концентрации СКЦ в ЦСЖ 0,15 мкг/мл указывает на РС со специфичностью 99,9%.

Выводы диссертации в целом соответствуют поставленным задачам и полученным результатам. Практические рекомендации сформулированы чётко и могут быть внедрены в клиническую практику.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность полученных результатов обеспечивается рядом методологических особенностей исследования. Во-первых, объём выборки (140 пациентов, из них 78 с РС и 62 с другими заболеваниями ЦНС) является достаточным для получения статистически

значимых результатов, что подтверждается расчётом требуемого числа участников по формуле Лера при мощности исследования 80%. Во-вторых, использованы чёткие критерии включения и исключения, а диагноз РС устанавливался на основании международных критериев Макдональда 2017 года.

Методология исследования соответствует современным стандартам. Для оценки СЦВ использовался стандартизированный консенсусный протокол МРТ, рекомендованный MAGNIMS-CMSC-NAIMS, с применением томографа мощностью 3 Тесла. Определение СЦВ производилось в соответствии с рекомендациями NAIMS. Для статистической обработки данных применялись адекватные методы: U-критерий Манна-Уитни для сравнения групп, метод бинарной логистической регрессии для оценки чувствительности и специфичности, ROC-анализ для определения оптимальных пороговых значений.

Научная новизна исследования определяется несколькими аспектами. Впервые рассчитаны параметры чувствительности и специфичности различных количественных порогов концентрации СЦИ в ЦСЖ, определяемой методом иммуноферментного анализа (ИФА). Это имеет особое значение для российской клинической практики, поскольку нефелометрия, использовавшаяся в большинстве зарубежных исследований, не является широко доступным методом в нашей стране. Впервые разработана и валидирована комплексная диагностическая модель, интегрирующая два количественных маркера РС — СЦВ и концентрацию СКЦ в ЦСЖ. Данный подход соответствует принципу комплексной диагностики РС, когда заключение основывается на анализе совокупности данных, а не единственного показателя.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Теоретическая значимость проведённого исследования заключается в расширении представлений о диагностических возможностях радиологических и лабораторных маркеров при РС. Полученные данные подтверждают патогенетическую концепцию перивенулярного формирования очагов демиелинизации при РС и демонстрируют возможность использования этой особенности для дифференциальной диагностики. Результаты исследования концентрации СКЦ в ЦСЖ вносят вклад в понимание роли интраклеточного синтеза иммуноглобулинов при РС.

Практическая значимость работы определяется возможностью внедрения полученных результатов в клиническую практику. Предложенные оптимальные пороговые значения СЦВ (правило 5 очагов) и концентрации СКЦ в ЦСЖ (0,17 мкг/мл) могут использоваться для повышения точности диагностики РС. Особую ценность представляет

разработанная комбинированная диагностическая модель, позволяющая увеличить специфичность диагностики и уменьшить частоту ложноположительных диагнозов РС.

Практические рекомендации, сформулированные по результатам исследования, могут быть использованы неврологами, специализирующимися на демиелинизирующих заболеваниях ЦНС, а также врачами-рентгенологами при интерпретации данных МРТ головного мозга. Внедрение результатов исследования в практику способно улучшить качество диагностики РС, уменьшить число пациентов с ошибочным диагнозом и связанные с этим риски необоснованной иммуномодулирующей терапии.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационное исследование полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.24 Неврология. Область исследования включает изучение этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики заболеваний нервной системы. Рассеянный склероз является одним из ключевых заболеваний в неврологической практике, а совершенствование его диагностики представляет собой актуальную научную и практическую задачу.

Как указывает автор в тексте диссертации, полученные результаты согласуются с пунктами 4 и 19 паспорта научной специальности Неврология. Работа направлена на разработку и совершенствование методов диагностики демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, что непосредственно относится к предметной области данной специальности. Методы исследования (клинико-неврологическое обследование, магнитно-резонансная томография, исследование цереброспинальной жидкости) являются стандартными для неврологической практики и соответствуют методологии научных исследований в области неврологии.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

Согласно данным автореферата, по результатам диссертационного исследования опубликовано 5 статей в научных изданиях. Все публикации размещены в журналах, входящих в перечень ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Из них 3 статьи опубликованы в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus, и 2 публикации являются иными работами в рецензируемых научных журналах.

В списке опубликованных работ представлены статьи, непосредственно отражающие основные направления диссертационного исследования: публикации

посвящены симптому центральной вены, концентрации свободных лёгких цепей иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости, а также комбинированному анализу данных маркеров при рассеянном склерозе. Кроме того, имеются публикации по смежным темам — центральному болевому синдрому при демиелинизирующих заболеваниях и несвоевременной диагностике заболевания спектра оптиконевромиелита, что свидетельствует о широте научных интересов автора в области демиелинизирующих заболеваний ЦНС.

Следует констатировать, что количество и уровень публикаций соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. Основные результаты диссертации — диагностическая значимость СЦВ, оптимальные пороговые значения СКЦ в ЦСЖ и эффективность комбинированной диагностической модели — достаточно полно отражены в опубликованных работах.

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 92 страницах машинописного текста и имеет традиционную структуру, включающую введение, обзор литературы, описание материалов и методов, результаты исследования, заключение с обсуждением полученных данных, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы и приложение. Работа содержит 9 рисунков и 5 таблиц, что обеспечивает наглядность представления полученных результатов.

Введение содержит обоснование актуальности темы исследования, формулировку цели и задач, описание научной новизны и практической значимости работы, а также положения, выносимые на защиту. Цель и задачи исследования сформулированы чётко и конкретно.

Обзор литературы (Глава 1) представляет собой всесторонний анализ современного состояния проблемы диагностики РС. Последовательно рассмотрены эпидемиология и факторы риска заболевания, патогенетические механизмы, клиническая картина и современные критерии диагностики. Отдельные подразделы посвящены проблемам ошибочной и поздней диагностики РС, что подчёркивает актуальность поиска новых диагностических маркеров. Подробно проанализированы литературные данные о СЦВ и СЦИ как потенциальных биомаркерах РС.

Глава 2 содержит детальное описание материалов и методов исследования. Чётко сформулированы критерии включения и исключения, описан протокол МРТ-исследования,

методика оценки СЦВ и определения концентрации СЦИ, а также методы статистической обработки данных.

Глава 3 посвящена изложению результатов исследования. Материал структурирован логично: последовательно представлены данные о диагностической значимости СЦВ, СКЦ в ЦСЖ, а затем — результаты комбинированного анализа обоих маркеров. Раздел с клиническими примерами иллюстрирует практическое применение изученных маркеров.

Глава 4 (Заключение) содержит обсуждение полученных результатов в контексте современных литературных данных. Выводы чётко соответствуют поставленным задачам исследования.

Список литературы включает 106 источников, из которых 14 — отечественных авторов и 92 — зарубежных, что отражает преимущественно зарубежное происхождение исследований по данной тематике.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям, выносимым на защиту, и выводам диссертационного исследования. Все четыре положения, сформулированные автором (о более частом обнаружении очагов с СЦВ у пациентов с РС, о высокой точности упрощённых правил подсчёта очагов, о значимо более высокой концентрации СКЦ в ЦСЖ при РС и об увеличении диагностической точности при комбинированном анализе маркеров), находят подробное обоснование в разделе «Результаты собственного исследования» с приведением конкретных статистических данных, таблиц и ROC-кривых.

Выводы диссертации, представленные в автореферате, логически вытекают из изложенных результатов и соответствуют поставленным задачам исследования. В частности, в выводах отражены: оптимальные пороговые значения количества очагов с СЦВ (5–6 очагов) с указанием показателей чувствительности и специфичности; оптимальный порог концентрации СКЦ в ЦСЖ (0,17 мкг/мл), определённый методом ИФА; а также данные о существенном повышении диагностической точности при комбинированном использовании обоих маркеров (специфичность 99,9% при обнаружении 5 очагов с СЦВ и концентрации СКЦ 0,15 мкг/мл).

Практические рекомендации, сформулированные в автореферате, являются конкретными и обоснованными, непосредственно вытекают из полученных результатов и направлены на внедрение разработанных диагностических моделей в клиническую

практику. Структура и объём автореферата соответствуют установленным требованиям, все ключевые разделы диссертации представлены в достаточном объёме для формирования целостного представления о проведённом исследовании.

Достоинства и недостатки диссертации

Достоинства

1. Актуальность и практическая направленность исследования. Работа посвящена решению конкретной клинической проблемы — повышению точности диагностики РС с использованием новых количественных биомаркеров.
2. Комплексный подход к изучению диагностических маркеров. Автор не ограничился изолированным изучением СЦВ или СКЦ, а провёл анализ комбинированного использования обоих маркеров, что соответствует принципу многофакторной диагностики РС.
3. Использование стандартизированных международных протоколов. Применение рекомендаций MAGNIMS-CMSC-NAIMS для проведения и интерпретации МРТ обеспечивает воспроизводимость результатов и возможность их сравнения с данными зарубежных исследований.
4. Практическая применимость результатов. Определение оптимального порога концентрации СКЦ для метода ИФА имеет важное значение для российской клинической практики, где нефелометрия недоступна.
5. Качественный обзор литературы. Подробно проанализированы современные данные о проблемах диагностики РС и роли изучаемых биомаркеров.
6. Наличие клинических примеров. Представленные клинические случаи наглядно демонстрируют практическое применение изученных маркеров.

Недостатки и замечания

1. Одноцентровой характер исследования. Проведение исследования на базе одного клинического центра может ограничивать генерализуемость полученных результатов. Многоцентровое исследование позволило бы получить более репрезентативные данные.
2. Гетерогенность группы сравнения. В работе указано, что группа сравнения включала 62 пациента с «другими заболеваниями ЦНС, имеющими схожую клиническую и/или радиологическую картину», однако в предоставленном тексте недостаточно подробно представлена нозологическая структура данной

группы, что затрудняет оценку применимости результатов к конкретным дифференциально-диагностическим ситуациям.

3. Отсутствие анализа воспроизводимости оценки СЦВ. В тексте диссертации не представлены данные о степени согласия между исследователями при оценке СЦВ, что имеет значение для оценки надёжности метода.

4. Ограниченность анализа свободных лямбда-цепей. Несмотря на то, что в названии работы упоминаются «свободные лёгкие цепи иммуноглобулинов» (множественное число), основной акцент в исследовании сделан на свободных каппа-цепях. Более подробный анализ диагностической значимости свободных лямбда-цепей мог бы расширить понимание роли СЦИ при РС.

5. Отсутствие данных о динамическом наблюдении. Проспективное наблюдение за пациентами с оценкой прогностической значимости изученных маркеров могло бы повысить практическую ценность работы.

Указанные замечания носят частный характер и не снижают общей положительной оценки диссертационной работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Набиева Шихмирзы Рагибовича на тему: «Клинико-диагностическое значение симптома центральной вены и концентрации свободных лёгких цепей иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости при рассеянном склерозе» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24 Неврология является научно-квалифицированной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей существенное значение для неврологии, установление клинико-диагностического значения симптома центральной вены и концентрации свободных лёгких цепей иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости при рассеянном склерозе. Автором разработана и валидирована комбинированная диагностическая модель, позволяющая существенно повысить специфичность диагностики данного заболевания.

Диссертация соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении учёных степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом № 1179/Р от 29.08.2023г., приказом № 0787/Р

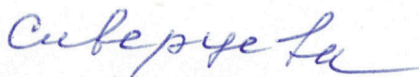
от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Шихмирза Рагибович Набиев заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24 Неврология (медицинские науки).

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

«25» декабря 2025 г.