

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук (3.1.15), профессора, главного научного сотрудника, профессора кафедры глазных болезней ИНПО Федерального государственного автономного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Иойлевой Елены Эдуардовны на диссертационную работу Калашниковой Анастасии Константиновны на тему: «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, 3.1.5. Офтальмология.

Актуальность темы исследования

Патология зрительного нерва является одной из главных причин слепоты и слабовидения, что ставит изучение этой проблемы в ряд важнейших задач в офтальмологии. Значительная частота встречаемости заболеваний зрительного нерва, особенно вследствие демиелинизирующих заболеваний ЦНС, среди работоспособного населения объясняет высокую социальную значимость данной проблемы. Дифференциальная диагностика оптических невритов (ОН) является одной из актуальных проблем современной нейроофтальмологии, что определяется увеличением распространенности данного клинического синдрома, частым рецидивированием, не ясными факторами прогноза течения основного заболевания. Современным и важным является решение задачи мультидисциплинарного ведения пациентов с ОН.

В настоящее время сформированы представления о клинической картине, патогенетических механизмах, иммунологических особенностях демиелинизирующих оптических невритов в рамках рассеянного склероза (РС). Известно, что ОН часто является начальным проявлением РС и, по ряду

исследований, возникает примерно у половины пациентов с РС. В тоже время, остаются недостаточно изучены особенности ОН в структуре других демиелинизирующих заболеваний, а именно при заболеваниях спектра оптиконеуромиелита (ЗСОНМ), заболевании, ассоциированном с антителами к МОГ (МОГАЗ), изучение которых возросло в течение последних пятнадцати лет.

Клиническая картина ОН при РС типична: подострое монокулярное снижение остроты зрения, дисхроматопсия, болевой синдром при движении глаз и относительный афферентный зрачковый дефект. Однако, зачастую в реальной практике клиницист сталкивается с картиной ОН, выходящей за рамки вышеуказанного симптомокомплекса. Диссертант предложил разделить ОН на типичные и атипичные формы.

За последнее двадцатилетие отмечена тенденция к расширению спектра инструментальных и лабораторных методов, позволяющих определить этиологию ОН; особого внимания заслуживает спектральная оптическая когерентная томография (ОКТ), поскольку она обеспечивает неинвазивную высокоразрешающую количественную оценку толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и комплекса ганглиозных клеток (кГКС), позволяет определить степень структурных изменений сетчатки, выявить субклиническое поражение и сформировать дифференциально-диагностические паттерны при различных вариантах ОН.

В настоящее время междисциплинарные исследования, посвященные ОН при различных демиелинизирующих заболеваниях, представлены единичными клиническими наблюдениями и, преимущественно, посвящены РС. Сохраняется целый ряд нерешенных вопросов, касающихся дифференциально-диагностических маркеров различных вариантов демиелинизирующих ОН, недостаточно изучены факторы прогноза неблагоприятного исхода ОН. Исходя из этих позиций тема диссертационной работы Анастасии Константиновны Калашниковой представляется

актуальной, а цель и задачи исследования – соответствующими выбранной теме.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование и анализ его результатов выполнены в соответствии с современными методологическими принципами. Объем выборки, методы обследования пациентов и длительность наблюдения можно считать достаточными для решения поставленных задач с учетом частоты встречаемости данной патологии. Работа выполнена на высоком методологическом уровне, полученные в ней результаты характеризуются научной новизной.

Автор использовал современные методы статистической обработки и анализа, реализованные с помощью лицензионных программ IBM SPSS Statistics 22. Для описания полученных результатов были применены методы регрессионного анализа (многофакторный, однофакторный анализ), а также анализа факторов риска (регрессия Кокса) и анализ выживаемости (кривая Каплана-Майера). Данные, полученные в результате исследования, согласуются с данными, приводимыми в публикациях зарубежных авторов по теме диссертации.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным целям и задачам работы. Положения, представленные на защиту, обоснованы и соответствуют результатам исследования.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов.

Научная новизна диссертационного исследования представляется обоснованной и подтверждена полученными результатами. В диссертационной работе представлены подробные данные, расширяющие современные представления о структурно-функциональных изменениях сетчатки в структуре трёх нозологических форм — ЗСОНМ, МОГАЗ, РС. Установлено, что наиболее выраженные атрофические изменения внутренних

слоёв сетчатки, а также наибольшая степень зрительного дефицита наблюдаются при ЗСОНМ. Дополнительную ценность представляют выявленные корреляционные связи между толщиной СНВС и кГКС и остротой зрения в отдалённом периоде ОН и полученные данные о том, что истончение указанных слоёв прогрессирует пропорционально числу эпизодов ОН у пациентов с ЗСОНМ и МОГАЗ.

Впервые в отечественной практике подробно и наглядно продемонстрирована информативность и целесообразность выполнения МРТ-протокола зрительных путей.

Особенно важным научным достижением диссертации являются выявленные предикторы благоприятного и неблагоприятного течения демиелинизирующих заболеваний у пациентов с ОН.

Ценность результатов работы для науки и практики

Полученные результаты исследования имеют существенное значение как развития научных представлений об ОН при демиелинизирующих заболеваниях. Диссертационная работа расширяет знания о клинических, лабораторных и радиологических особенностях ОН при различных нозологиях — ЗСОНМ, МОГАЗ и РС. Впервые в отечественной практике проведён комплексный сравнительный анализ клинических и параклинических особенностей ОН в рамках этих заболеваний, что позволило уточнить их паттерны течения, установить взаимосвязь между структурными изменениями сетчатки и функциональными результатами, определить дифференциально-диагностические маркеры, выявить значимые прогностические факторы.

Практическая значимость работы заключается в возможности использования выявленных клинических и инструментальных (ОКТ и МРТ) маркеров для ранней дифференциальной диагностики и прогнозирования течения ОН при демиелинизирующих заболеваниях. Полученные результаты

могут быть использованы офтальмологами и неврологами при обследовании и лечении пациентов с данной патологией.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати.

По результатам исследования автором опубликовано 12 печатных работ, в том числе 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus. Получены 2 патента на изобретения РФ.

Оценка структуры и содержания диссертации.

Представленная диссертация выполнена на хорошем методическом уровне и позволяет в полном объёме осветить круг вопросов, входящих в тему работы. В разделе «Введение» автор подробно обосновывает актуальность темы, обращая внимание на сложность диагностики и прогнозирования ОН в рамках трех демиелинизирующих заболеваний ЦНС. Чётко сформулированы цель и задачи исследования, логично вытекающие из анализа литературы. Также отражены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Обзор литературы носит содержательный и системный характер. Автор анализирует современные представления о демиелинизирующих заболеваниях центральной нервной системы, включая РС, ЗСОНМ и МОГАЗ. Подробно рассмотрены вопросы патогенеза, клинической картины, диагностики и роли современных инструментальных методов диагностики поражения сетчатки и зрительного нерва, таких как оптическая когерентная томография и магнитно-резонансная томография. При этом подчёркивается недостаточная изученность ряда аспектов, в частности прогностических факторов оптического неврита, что обосновывает необходимость проведённого исследования. В главе «Материалы и методы» дано подробное описание дизайна исследования, включающего как

перспективную, так и ретроспективную части. Охарактеризована когорта пациентов, приведены критерии включения и подходы к оценке исходов. Описаны используемые методы обследования: клинические (исследование конечной ОЗ с максимальной коррекцией проводили с помощью таблицы Сивцева – Головина, степень тяжести неврологического и зрительного дефицита по шкале EDSS), инструментальные, включая ОКТ и МРТ, а также методы статистической обработки, что позволяет оценить корректность и воспроизводимость полученных результатов. В главе «Результаты исследования» последовательно представлены данные, полученные автором. Приведена клиническая характеристика пациентов, рассмотрены особенности течения заболеваний: тип течения ОН и болезни (ремиттирующее/неремиттирующее), количество эпизодов ОН (в общем количестве у каждого пациента и на каждый глаз в отдельности), ежегодную частоту обострений заболевания и ОН, фенотипы дебюта заболевания, частоту других клинических проявлений заболеваний. Особое внимание уделено анализу инструментальных методов — детально описаны изменения по данным ОКТ и МРТ. Значимый интерес представляет выявление факторов, влияющих на течение и исход оптического неврита. Материал хорошо структурирован и сопровождается таблицами и иллюстрациями, что облегчает его восприятие. В главе «Обсуждение полученных результатов» автор сопоставляет собственные данные с результатами других исследований, демонстрируя хорошую осведомлённость в теме. Обсуждаются возможные причины выявленных различий между нозологическими формами, а также механизмы формирования неблагоприятных исходов. Интерпретация результатов носит аргументированный характер и логично связана с представленными данными. Раздел «Выводы» включает положения, непосредственно вытекающие из результатов исследования. Они соответствуют поставленным задачам, сформулированы чётко и отражают основные научные результаты работы. В разделе «Практические рекомендации» предложены конкретные подходы к совершенствованию диагностики и ведения пациентов с оптическими

невритами при демиелинизирующих заболеваниях, включая использование современных методов визуализации и учёт выявленных прогностических факторов при выборе тактики лечения.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации. Автореферат диссертации содержит основные положения диссертационного исследования и позволяет получить объективное представление о проведенном диссертационном исследовании. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Замечания по работе.

Принципиальных замечаний нет.

В качестве дискуссии предлагается следующие вопросы:

1. Чем можно объяснить более выраженные структурные изменения сетчатки у пациентов с заболеваниями спектра оптиконеуромиелита?
2. По итогу Вашей научной работы, у всех ли пациентов с атипичным для РС оптическим невритом были подтверждены другие демиелинизирующие заболевания ЦНС (ЗСОНМ; МОГАЗ) ?

Имеющиеся недостатки принципиально не умаляют ценности диссертации и не противоречат положительной оценке данной работы.

Заключение

Диссертационное исследование Калашниковой Анастасии Константиновны на тему «Клинические, лабораторные и радиологические факторы прогноза течения и исхода демиелинизирующих оптических невритов» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научно-практической задачи по выявлению клинических, лабораторных и радиологических факторов прогноза течения и исхода оптических невритов при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС. 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), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными приказом №1179/Р от 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Калашникова Анастасия Константиновна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.1.24. Неврология, 3.1.5. Офтальмология.

Оппонент

доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, профессор кафедры глазных болезней ИНПО Федерального государственного автономного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Иойлева Елена Эдуардовна

Подпись Е.Э.Иойлевой заверяю,

Ученый секретарь диссертационного совета 21.1.021.01

Федерального государственного автономного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук



Володин Павел Львович

ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»
им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ
127486, город Москва, Бескудниковский б-р, д.59а
Телефон: +7 (499) 906-50-01
E-mail: fgau@mntk.ru

