

Министерство здравоохранения Российской Федерации
государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Шарафутдиновой Ляли Рифовны «Влияние внешних факторов риска на развитие и течение рассеянного склероза в Республике Башкортостан», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11. – нервные болезни

Актуальность темы диссертационного исследования для медицинской науки и практики. Изучение различных аспектов рассеянного склероза (РС) является, безусловно, необходимым и своевременным, поскольку, несмотря на достигнутые успехи в лечении этого тяжелого заболевания, поражающего преимущественно молодых людей, оно по-прежнему остается неизлечимым. Учитывая данное обстоятельство, безусловно, актуальным являются исследования, посвященные изучению факторов риска рассеянного склероза с целью расширения сведений о возможных причинах заболевания и разработки мероприятий, направленных на его профилактику. Таким образом, большое значение имеют работы, способствующие уточнению некоторых региональных особенностей рассеянного склероза, позволяющие проанализировать значимость различных факторов, влияющих на возникновение и, возможно, течение этого тяжелого заболевания.

На основании целого ряда эпидемиологических исследований, посвященных рассеянному склерозу, стало известно, что наиболее вероятными факторами, участвующими в запуске иммунопатологических процессов, являются хронические инфекции, проживание на экологически неблагоприятных территориях, особенности питания, инсоляции и др. В последние годы в качестве инициирующих развитие РС факторов стали

рассматривать курение. Учитывая, что многие факторы являются корригируемыми, их выявление и устранение могут способствовать улучшению профилактики рассеянного склероза. В связи с этим исследование влияния внешних факторов на риск развития и особенности течения рассеянного склероза в Республике Башкортостан для разработки вопросов профилактики и оптимизации прогноза при этом заболевании, явившееся целью работы Шарафутдиновой Л.Р., является, таким образом, актуальным.

Не меньший интерес представляет выявление факторов риска, не столь широко представленных в предшествующих данной научной работе эпидемиологических исследованиях, а также факторов, в отношении которых ранее были получены противоречивые данные, что позволяет утверждать, что их роль в возникновении, течении и прогнозе рассеянного склероза не установлена.

Следовательно, оценка влияния курения на риск развития и течение рассеянного склероза, а также на отдельные клинические характеристики заболевания, предпринятая Л.Р. Шарафутдиновой, также актуальна.

В настоящее время в популяции отмечается значительный рост распространенности онкологической патологии, в том числе и у больных рассеянным склерозом. В связи с этим, определение частоты и характера предшествующих и сопутствующих на момент обследования онкологических заболеваний у больных рассеянным склерозом в Республике Башкортостан и ее влияния на течение заболевания, представляет несомненный интерес.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы полученными данными, достоверность большинства из них обеспечена грамотно составленной программой, адекватными методами исследования изучаемых явлений и внутренней логикой работы, в соответствии с которой, согласно поставленной цели – исследование влияния внешних факторов на риск развития и особенности течения рассеянного склероза в Республике Башкортостан для разработки вопросов профилактики и оптимизации прогноза при этом заболевании -

определены задачи, позволившие последовательно выполнить отдельные этапы работы и получить новые научные данные, которые четко сформулированы в выводах. Практические рекомендации основаны на полученных фактах и демонстрируют достижение автором поставленной цели. Наименование темы диссертации соответствует ее содержанию.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций подтверждается достаточным количеством обследованных: объектом клинического исследования явились 102 пары «больной РС-контроль». Исследуемые группы были рандомизированы по основным демографическим характеристикам (полу, возрасту, национальности). Проведена оценка влияния различных факторов на риск возникновения и особенности течения заболевания. Отдельным разделом оценена частота месяцев рождения 1226 больных РС по сравнению с населением республики в целом. Установлена роль в возникновении рассеянного склероза рождения в весенние месяцы и отцов в возрасте 30 лет и старше, перенесенного тонзиллита, краснухи, черепно-мозговой травмы, преобладания мясной диеты, проживания в промышленных городах, в том числе вблизи предприятий химической и нефтеперерабатывающей промышленности. Было выяснено, что указанные факторы имеют значимость при воздействии в возрасте до 15 лет и не влияют на особенности течения заболевания в дальнейшем. Все эти данные, возможно, не являются новыми, но вносят определенный вклад в уточнение региональных особенностей рассеянного склероза в Республике Башкортостан, дополняя картину современных представлений об этом заболевании. Автор утверждает также, что курение, не являясь пусковым фактором рассеянного склероза, негативно влияет на его течение, обуславливая более высокую скорость прогрессирования заболевания и увеличение степени инвалидизации, а также приводит к более ранней трансформации во вторично-прогрессирующую форму. Сопутствующая онкологическая патология, согласно полученным данным, негативного влияния на течение рассеянного склероза и степень инвалидизации больных не оказывает.

В исследовании использованы адекватные методы статистической обработки с использованием программных пакетов «Excel», ППП STATISTICA 6.1, IBM SPSS Statistics 21.0. Статистический анализ в целом проведен корректно, что позволяет считать большинство полученных результатов **достоверными**. Выводы **обоснованы** полученными данными и полностью им соответствуют.

Значение работы для науки состоит в **доказательстве и детализации** роли отдельных внешних факторов (рождение в весенние месяцы и от отцов в возрасте 30 лет и старше, перенесенный тонзиллит, краснуха, черепно-мозговая травма, преобладание мясной диеты, проживание в промышленных городах, в том числе вблизи предприятий химической и нефтеперерабатывающей промышленности) в возникновении рассеянного склероза в Республике Башкортостан.

Значение работы для науки состоит также в том, что полученные в ходе настоящего исследования данные дополняют существующие представления об эпидемиологии рассеянного склероза.

Безусловный интерес представляет раздел, посвященный изучению совместного влияния внешних воздействий на риск РС с проведением множественного регрессионного анализа с пошаговым включением наиболее значимых предикторов. Автором была подтверждена значимость проживания в промышленных городах в возрасте до 15 лет с наличием химических и нефтеперерабатывающих предприятий в радиусе до 5 км, возраст отцов при рождении от 30 лет и старше, перенесенной черепно-мозговой травмы в возрасте до 15 лет, при этом ни один из факторов в дальнейшем не влиял на течение РС в обследуемой группе.

Надежность данных о результатах исследования обеспечена методологией «случай-контроль», использованной в настоящей работе.

Практическое значение работы состоит в обосновании профилактических мероприятий по предупреждению рассеянного склероза путем воздействия на модифицируемые факторы риска (профилактика травматизма, коррекция типа питания, своевременное лечение очагов

инфекции, увеличение длительности пребывания на солнце, отказ от курения) с учетом региональных особенностей. Важным в практическом отношении является дополнение и модифицирование регистра больных РС в Республике Башкортостан, проведенное на основании данного исследования.

Оценка содержания диссертации, ее оформления и завершенности.

Работа построена традиционно, в ней последовательно освещены все аспекты научной работы – обзор литературы, характеристика материалов и методов, результаты собственных исследований, их обсуждение, выводы, практические рекомендации. Основные выявленные закономерности проиллюстрированы диаграммами. Все цифровые данные сведены в таблицы. В работе приведены клинические примеры, детально иллюстрирующие положения, позиционируемые автором.

Полнота публикаций по теме диссертации. Результаты исследования опубликованы в 11 печатных работах, 5 из них - в рекомендованных ВАК изданиях, в них представлены результаты исследования, обсуждены теоретические положения, вытекающие из полученных данных, даны практические рекомендации. Результаты исследования обсуждены также на представительных научных конференциях. Автореферат соответствует содержанию работы.

При ознакомлении с работой возникли следующие вопросы.

1. Уважаемая Ляля Рифовна, Вы выявили повышение риска РС при наличии в анамнезе черепно-мозговой травмы. Оценивали ли Вы зависимость этого риска от тяжести черепно-мозговой травмы?
2. Большим достоинством работы является стремление определить меры по профилактике рассеянного склероза у лиц с КИС и родственников больных. Какое практическое применение имеют данные рекомендации? Какие родственники входят в группу риска по РС? Не является ли КИС поводом начинать лечение, а не проводить профилактические мероприятия?
3. Уважаемая Ляля Рифовна, выявленные Вами факторы риска были установлены и во многих других эпидемиологических исследованиях. Выявлены ли Вами какие-то региональные особенности заболевания,

специфичные именно для Республики Башкортостан и не встречающиеся в других подобных работах?

4. При оценке влияния курения на риск возникновения РС (по методу случай-контроль), Вы не выявили повышения риска для курильщиков, однако при сравнении двух групп (курящих и некурящих) Вы установили негативное влияние курение на течение заболевания. Между тем, при сравнении групп вы отмечаете, что группа курящих в основном представлена мужчинами, а группа некурящих - женщинами. В связи с этим, не являются ли полученные Вами данные о большей скорости прогрессирования РС, большей частоте трансформации во ВПРС и большей представленности ППРС в группе курящих связанными именно с половым составом группы, а не с фактом курения (так как группы не рандомизированы по половому признаку)?

5. При оценке влияния онкологической патологии на течение РС учитывали ли Вы локализацию опухоли, степень злокачественности, проводимое лечение и стаж онкологического заболевания? И не является ли малочисленность группы больных с сопутствующей онкологической патологией (8 человек) препятствием для того, чтобы делать вывод о том, что указанная патология не оказывает влияния на течение РС?

6. Как Вы считаете, настолько ли значимым является фактор сезонности рождения больных РС, чтобы рекомендовать использовать его при планировании беременности у пациенток, находящихся на учете в центре рассеянного склероза?

Соответствие диссертации специальности, представленной в совете.

Диссертация Шарафутдиновой Ляли Рифовны посвящена проблеме рассеянного склероза, что соответствует специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Решение большинства поставленных задач, аргументированность и обоснованность выводов диссертации, последовательно вытекающих из изложенных данных, позволяет считать диссертацию завершённой.

В ходе работы возникли следующие замечания:

1. В обзоре литературы приводятся ссылки на подобные эпидемиологические исследования в других регионах, однако многократное цитирование узкого круга одних и тех же работ наносит ущерб представлениям о кругозоре автора работы и в значительной степени делает обзор литературы менее интересным;
2. Считаю, что глава «Обсуждение» результатов собственных исследований перегружена сведениями, более уместными в главе «Обзор литературы» (громоздкий анализ аналогичных эпидемиологических исследований, проведенных другими авторами ранее, невнятная трактовка которых к тому же в некоторых моментах ставит под сомнение новизну настоящей работы).
3. Считаю, что вывод о том, что курение негативно влияет на течение рассеянного склероза основан на результатах исследования, которые не имеют достаточной доказательной базы.
4. Считаю, что делать вывод о том, что онкологическая патология не влияет на течение рассеянного склероза, основываясь на анализе малочисленной группы больных (8 человек) с сопутствующей разнообразной онкологической патологией, в том числе в анамнезе, в которую входили и радикально пролеченные больные, и больные, умершие от рака, преждевременно.
5. Думаю, что практические рекомендации планирования беременности на основе учета сезонности рождения больных РС и рекомендации о профилактике РС у родственников и лиц с КИС являются малообоснованными.

Заключение.

Диссертация Шарафутдиновой Ляли Рифовны «Влияние внешних факторов риска на развитие и течение рассеянного склероза в Республике Башкортостан» является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой разработаны теоретические положения, представляющие собой решение научной проблемы, касающейся

уточнения внешних факторов риска РС в Республике Башкортостан и разработки мер профилактики рассеянного склероза. По научной новизне, практической значимости диссертационная работа соответствует пункту п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 предъявляемым к диссертациям, а автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11. – нервные болезни.

Официальный оппонент –

д.м.н., доцент кафедры неврологии

с курсом рефлексотерапии

ГБОУ ВПО ТюмГМУ Минздрава России

(Одесская ул. д. 54, Тюмень, 625023

тел. (3452) 20-21-97, факс (3452) 20-62-00

E-mail: tgma@tyumsma.ru)


Оксана Альбертовна Кичерова

Подпись О.А. Кичеровой заверяю

Ученый секретарь,

к.м.н., доцент



Платицына С.В.