

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы

Макшакова Глеба Сергеевича на тему

«Оценка роли В-лимфоцитов и менингеального воспаления в развитии нейродегенерации и тяжести клинического течения рассеянного склероза» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.11 – нервные болезни, медицинские науки.

Актуальность исследования. Рассеянный склероз (РС) представляет собой одну из самых актуальных проблем современной неврологии в силу недостаточной изученности патогенеза, большой клинической вариабельности, сложности диагностических и терапевтических подходов. Заболевание является одной из главных причин инвалидизации неврологических больных молодого и среднего возраста, с ним связан высокий уровень медицинских и немедицинских расходов. Рассеянный склероз - аутоиммунное заболевание центральной нервной системы с выраженным нейродегенеративным компонентом, проявляющимся уже на ранних стадиях и неуклонно прогрессирующим. Одним из ключевых звеньев в патогенезе РС являются В-лимфоциты. У пациентов с РС значительно увеличена интрацеллюлярная популяция CD27+ В- лимфоцитов памяти, а также присутствуют эктопические В-лимфоидные структуры в менингеальных оболочках. В генетических и иммунологических исследованиях выявлены признаки клональной экспансии и соматических гипермутаций в генах В-лимфоцитов, а также плазматических клеток, что указывает на их антиген-зависимую дифференцировку. При РС В-лимфоциты формируют

лептоменингеальные фолликулоподобные структуры (ЛМФС) в пределах субарахноидального пространства, преобладающие у пациентов с вторично-прогрессирующим течением РС (ВПРС). Выяснение механизмов формирования третичных лимфоидных структур при РС и других аутоиммунных заболеваниях далеко от завершения. Существенным ограничением в изучении ЛМФС является сложность визуализации лептоменингеального воспаления. С помощью МРТ-методики постконтрастного 3D FLAIR ранее проведенные исследования выявили лептоменингеальные очаги контрастного усиления сигнала (ЛОКУС) у 25% пациентов с РС и впервые показали пространственную связь МРТ-участков накопления КВ с лимфоцитарными инфильтратами в субарахноидальном пространстве на аутопсии. Однако связь ЛОКУС с прогрессированием инвалидизации при РС до конца не ясна, что послужило основанием для проведения настоящей работы.

Целью работы явилась оценка распространенности, особенностей иммунопатогенеза лептоменингеального воспаления и его прогностической значимости в отношении нейродегенерации и прогрессирования инвалидизации при рассеянном склерозе.

Научная новизна. В своей диссертационной работе Макшаков Г.С. впервые в российской популяции пациентов представил данные о распространенности лептоменингеальных очагов постконтрастного усиления МР-сигнала (42% пациентов), выявил связь ЛОКУС с более продолжительным течением РС, более частой встречаемостью ЛОКУС у пациентов в стадии прогрессирующего РС. В работе показана ассоциация ЛОКУС с более выраженной инвалидизацией. Согласно данным работы, ЛОКУС являются независимым предиктором нейродегенеративных изменений серого вещества и подкорковых структур головного мозга. ЛОКУС были ассоциированы с определенными изменениями зрелых субпопуляций В-лимфоцитов, что может говорить о вкладе зрелых

субпопуляций В-лимфоцитов в формирование ЛОКУС. Проведено проспективное 2х-летнее исследование, позволившее оценить вклад лептоменингеальных очагов постконтрастного усиления МР-сигнала в прогрессирование инвалидизации и атрофию головного мозга и его отдельных структур.

Практическая значимость. При выполнении МРТ пациентам с РС для выявления и мониторинга лептоменингеального воспаления следует использовать расширенный протокол исследования на томографе с напряженностью магнитного поля 3 Тесла с добавлением ИП 3D FLAIR и шагом томосреза не более 1 мм. Определение лептоменингеальных очагов контрастного усиления МР-сигнала может быть использовано в практике неврологов специализированных кабинетов и центров РС для определения прогноза в отношении прогрессирования атрофии головного мозга. Иммуномодулирующая терапия РС препаратами с умеренной эффективностью (интерфероны бета и глатирамера ацетат) может быть использована в качестве терапии сравнения в клинических исследованиях по оценке влияния других ПИТРС на лептоменингеальные очаги контрастного усиления МР-сигнала.

Личный вклад автора. Автором лично разработан проект исследования, осуществлены его планирование и организация, наблюдение и неврологическая оценка пациентов - участников исследования, стандартизация и внедрение методики морфометрического анализа МРТ. Автором разработаны критерии оценки лептоменингеального воспаления и выполнен соответствующий анализ данных МРТ. Автором лично проводился морфометрический анализ данных МРТ в составе исследовательской группы. Автором лично выполнен статистический анализ данных.

Диссертация Макшакова Глеба Сергеевича прекрасно спланирована, написана хорошим языком, цели и задачи чётко сформулированы. Исследование выполнено на высоком методическом уровне, дизайн

исследования хорошо продуман. В работе использованы современные методы диагностики, достаточный фактический материал и современные адекватные методы статистической обработки результатов, которые наглядно представлены в табличном и графическом форматах.

Основные положения, выводы и практические рекомендации исследования являются аргументированными и логично вытекают из полученных результатов. Достоверность полученных результатов подтверждается публикациями в рецензируемых журналах.

Апробация промежуточных результатов исследования проходила в виде выступлений на всероссийских и международных конгрессах. По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, включая 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертационных исследований, 8 статей в журналах, индексируемых базами Scopus и Web of Science, в том числе зарубежных.

Автореферат имеет стандартную структуру, оформлен грамотно, формирует целостное представление о проделанной работе. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет.

Степень новизны результатов, научных положений, которые выносятся на защиту диссертации, не вызывает сомнений.

Выводы полно отражают результаты проведенного исследования, соответствуют поставленным цели и задачам. Практические рекомендации, предложенные автором, целесообразны к применению в специализированных кабинетах и учреждениях, где осуществляется диспансерное наблюдение пациентов с РС.

Принципиальных замечаний к работе нет.

Работа Макшакова Глеба Сергеевича на тему «Оценка роли В-лимфоцитов и менингеального воспаления в развитии нейродегенерации и тяжести клинического течения рассеянного склероза», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 — нервные болезни, является самостоятельно выполненной, законченной научно-квалификационной работой. Актуальность темы исследования и методический уровень отвечают современным требованиям. Новизна полученных данных и их применение в практическом здравоохранении делают возможным считать работу законченным научным исследованием, которое посвящено решению важной научной задачи в неврологии - иммунопатогенезу лептоменингеального воспаления и его прогностической значимости в отношении нейродегенерации и прогрессирования инвалидизации при рассеянном склерозе. Работа несомненно имеет серьезную как фундаментальную, так и практическую значимость.

Диссертация Макшакова Г.С. соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и изложенным в п. 9 «Положения о присуждения ученых степеней» ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013, в действующей редакции № 1168 от 01.10.2018 г., а автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 нервные болезни.

Профессор кафедры клинической неврологии

и гериатрии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России,

доктор медицинских наук



Малкова Надежда Алексеевна

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных
д.м.н., Надежда Алексеевна Малкова

Подпись д.м.н. Малковой Н.А. заверяю,
Ученый секретарь ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России

д. м. н., профессор

«24» марта 2021 г.



М.Ф. Осипенко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Новосибирский государственный медицинский
университет» Минздрава России

Адрес организации: 630091, г. Новосибирск, пр-т. Красный, д.52;

Тел.: +7(383) 222-32-04,

e-mail: rectorngmu@yandex.ru