

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Бахтияровой Клары Закиевны на диссертацию Макшакова Глеба Сергеевича «Оценка роли В-лимфоцитов и менингеального воспаления в развитии нейродегенерации и тяжести клинического течения рассеянного склероза», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Актуальность темы исследования

Рассеянный склероз (РС) - заболевание центральной нервной системы, в патогенезе которого лежат хроническое аутоиммунное воспаление и прогрессирующий нейродегенеративный процесс. Воспалительная активность клинически проявляется в виде обострений заболевания и появления новых или контрастных очагов на магнитно-резонансной томографии (МРТ). Нейродегенеративный компонент сложно оценить объективно, поэтому с ним обычно связывают инвалидизацию пациента и постепенное прогрессирование заболевания на поздних стадиях. Однако все больше данных указывает на то, что с момента дебюта заболевания эти два процесса протекают параллельно и взаимосвязаны друг с другом.

Взаимосвязь воспаления и нейродегенерации при РС является актуальной проблемой неврологии. Значительные результаты с достижением стойкой ремиссии продемонстрированы при лечении рецидивирующе-ремиттирующего РС, однако неудовлетворительные результаты многих клинических исследований прогрессирующего РС свидетельствуют о различиях в патогенезе этих двух форм, при этом существуют препараты, эффективные в лечении как прогрессирующих, так и ремиттирующих форм.

В настоящее время не известно, в какой именно момент доминирование воспалительного компонента, более характерного для рецидивирующе-ремиттирующего РС, уступает место нейродегенеративному, и почему заболевание вступает в прогрессирующую стадию. Одной из возможных точек, объединяющих воспаление и нейродегенерацию при РС, являются изменения мягкой оболочки головного мозга.

Лимфоциты В-клеточного звена играют ключевую роль в патогенезе РС, участвуя в гуморальном и клеточном иммунном ответе. Проявлениями В-клеточной активности при РС является стойкое увеличение интратекального синтеза IgG и клональная рестрикция В-лимфоцитов, проявляющаяся олигоклональным паттерном синтеза IgG, а также повышение концентраций В-клеточных цитокинов и хемокинов. Значимая роль В-лимфоцитов в патогенезе РС подтверждается высокой эффективностью анти-В-клеточной терапии при этом заболевании. Диссертационное исследование Макшакова Г.С., целью которого явилось определение распространенности, особенностей иммунопатогенеза лептоменингеального воспаления и его прогностической значимости для нейродегенерации и прогрессирования инвалидизации при РС, является актуальным.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, рекомендаций

Достоверность проведенного исследования подтверждается количеством обследованных (226 больных рассеянным склерозом в основной группе и 22 здоровых добровольцев в группе контроля), актуальными и достоверными методиками исследования, правильным использованием методов статистической обработки материала.

Диагностика РС проводилась в соответствии с критериями McDonald 2010 и 2017г.г., использовались стандартные шкалы, такие как EDSS для оценки неврологического дефицита и степени инвалидизации, а также применялись критерии подтвержденного прогрессирующего поражения инвалидизации. Для визуализации лептоменингеальных очагов постконтрастного усиления МР-сигнала разработан и апробирован специальный протокол МР-исследования. Для подгруппы пациентов с наличием лептоменингеальных очагов постконтрастного усиления МР-сигнала определены основные клинические, демографические и лабораторные показатели в сравнении с группой контроля. В обеих группах оценивались МРТ-параметры очагового демиелинизирующего поражения головного мозга и церебральной атрофии с помощью современных методик морфометрии. Выполнен корреляционный анализ выраженности лептоменингеального воспаления с тяжестью клинических проявлений и степенью инвалидизации по шкале EDSS. Проведено исследование субпопуляций В-лимфоцитов в периферической крови и МР-характеристиками лептоменингеального воспаления, а также биомаркерами интратекальной активности В-лимфоцитов, такими как свободные легкие цепи иммуноглобулинов. На завершающем этапе исследования проведен двухлетний анализ взаимосвязей лептоменингеальных очагов постконтрастного усиления МР-сигнала с риском прогрессирующего поражения инвалидизации, а также описаны временные характеристики очагов лептоменингеального воспаления на репрезентативной выборке пациентов.

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. Выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, следует считать обоснованными и достоверными, полученными в соответствии с принципами доказательной медицины.

#### Научная новизна исследования, научных положений, результатов и выводов

В представленной работе впервые в российской популяции пациентов с РС получены и проанализированы данные о встречаемости лептоменингеальных очагов контрастного усиления МР-сигнала с учетом характеристик болезни. Выявлены корреляции лептоменингеальных очагов постконтрастного усиления МР-сигнала с тяжестью инвалидизации и выраженностью нейродегенеративных изменений в головном мозге. Впервые в российской популяции показаны взаимосвязи между наличием лептоменингеальных очагов контрастного усиления МР-сигнала и снижением количества субпопуляций переключенных В-лц и В-лц памяти в периферической крови, ассоциированных с выраженностью В-клеточного ответа в ЦНС. В ходе проведенного проспективного исследования проанализирован риск прогрессирующего поражения инвалидизации у пациентов с лептоменингеальным воспалением, выявлены взаимосвязи с атрофией определенных структур подкорковых ганглиев.

#### Значимость для научной и практической деятельности полученных соискателем результатов

Результаты представленной работы имеют высокую научно-практическую значимость. В работе подтверждена связь степени неврологического дефицита и атрофии структур головного мозга с лептоменингеальными очагами постконтрастного усиления МР-сигнала, которая является предиктором нейродегенеративных изменений независимо от таких показателей, как пол и возраст. Предпринята попытка увязать наличие МР-признаков лептоменингеального воспаления с изменениями концентраций В-лимфоцитов с целью дальнейшего обоснования патогенетической терапии лептоменингеального воспаления. Результаты исследования демонстрируют взаимосвязь лептоменингеальных

очагов постконтрастного усиления МР-сигнала с риском нейродегенерации подкорковых структур головного мозга в течение 2 лет наблюдения. Полученные в результате исследования данные дополняют имеющиеся представления о патогенезе рассеянного склероза.

#### Реализация и апробация результатов

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.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на российских и международных конференциях по РС и аутоиммунным заболеваниям.

Методика определения лептоменингеальных очагов постконтрастного усиления МР-сигнала у пациентов с РС на МРТ внедрена в клиническую практику Городского центра рассеянного склероза Санкт-Петербурга при СПб ГБУЗ Городская клиническая больница №31, что подтверждается актом внедрения. Основные положения диссертации включены в научную и педагогическую деятельность на кафедре неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова» Минздрава России.

#### Общая оценка содержания диссертационной работы

Диссертационная работа написана последовательно, методически выверена, изложена на 118 страницах машинописного текста, содержит 12 таблиц, иллюстрирована 8 рисунками и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы и список литературы (включает 9 отечественных и 111 зарубежных источников). Автором выполнен аналитический обзор отечественных и зарубежных публикаций, посвященных патогенезу прогрессирования РС, нейровизуализации и иммунологии РС. В обзоре литературы автор освещает современное состояние проблемы и обосновывает необходимость проведения исследования.

Цель и задачи диссертационного исследования сформулированы четко. Выводы и практические рекомендации логичны, соответствуют поставленным задачам.

Автореферат изложен на 24 страницах, доступно и полностью отражает основные результаты проведенного исследования.

Содержание диссертационной работы Макшакова Глеба Сергеевича «Оценка роли В-лимфоцитов и менингеального воспаления в развитии нейродегенерации и тяжести клинического течения рассеянного склероза» полностью соответствует указанной на титульном листе специальности 14.01.11 – нервные болезни. Оформление работы соответствует требованиям ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ.

#### Вопросы и комментарии по диссертации

- 1) Какие возможные механизмы и факторы, по мнению автора, лежат в основе появления, элиминации или изменения локализации ЛОКУС? Какова биологическая роль лептоменингеальных фолликулоподобных структур при РС?
- 2) Как автор считает, возможно ли исчезновение ЛОКУС на фоне приема Натализумаба, что может быть дополнительным доказательством патогенетической значимости нарушений ГЭБ и возможной связи степени дисфункции ГЭБ с формированием лептоменингеальных фолликулоподобных структур?

- 3) При определении влияния ЛОКУС на концентрацию субпопуляций В-лимфоцитов в крови автором выявлено статистически значимое снижение концентраций переключенных В-лимфоцитов и В-клеток памяти в группе ЛОКУС-позитивных больных РС. Что послужило основанием для обобщения групп ЛОКУС-отрицательных и ЛОКУС-позитивных пациентов с РС при оценке влияния ПИТРС на данные показатели и при сравнении данных показателей с результатами в группе здоровых лиц?
- 4) При оценке взаимосвязи нейродегенерации и лептоменингеальных фолликулоподобных структур использовались МРТ-показатели нейродегенерации (исследование показателей ПИОМ, морфометрических показателей), что, как отметил автор, продемонстрировало существенный разброс значений, который мог повлиять на результаты статистического анализа. Возможно, необходимо было использовать дополнительно биохимические маркеры нейродегенеративного процесса (содержание тяжелых и легких цепей нейрофиламентов, бета-амилоидов 1-40 и 1-42, аутоантител к нейрофиламентам и др.), которые также широко используются для выяснения выраженности нейродегенерации, с целью конкретизации корреляции и повышения достоверности результатов.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

#### Заключение

Диссертация Макшакова Глеба Сергеевича «Оценка роли В-лимфоцитов и менингеального воспаления в развитии нейродегенерации и тяжести клинического течения рассеянного склероза», является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей существенное научно-практическое значение для развития неврологии – определение распространенности, особенностей иммунопатогенеза лептоменингеального воспаления и его прогностической значимости в отношении нейродегенерации и прогрессирования инвалидизации при рассеянном склерозе.

Выполненная работа отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Бахтиярова Клара Закиевна

профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

450008, Республика Башкортостан. г.Уфа, ул. Ленина, д.3, тел. +7 (347) 272 1160, E-mail: rectorat@bashgmu.ru

Подпись Бахтияровой К.З. заверяю  
Ученый секретарь Ученого совета

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Д.ф.н., профессор Мендзякова С.А.

« 16 » марта 2021 г.