

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
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) – дизиммунно - нейродегенеративное заболевание, с высоким риском ранней инвалидизации, значительной клинической вариабельностью, сложностью терапевтических подходов. Несмотря на успехи в изучении рассеянного склероза, продолжается поиск предикторов прогрессирования неврологических нарушений и биомаркеров, определяющих терапевтическую тактику.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) - неотъемлемый метод диагностики и мониторинга РС: критерии диагноза, основанные на МР-показателях, значительно усовершенствованы за последние два десятилетия и продолжают пересматриваться международной группой экспертов. Мультифакториальная полигенная природа РС, значительная вариабельность клиническо-лучевых характеристик, сложность прогнозирования скорости прогрессирования болезни – все это обуславливает актуальность поиска оптимальных клиничко-нейровизуализационных, клиничко-генетических взаимосвязей и ассоциаций. Особое внимание уделяется соотношению процессов воспаления и нейродегенерации при РС, поскольку именно эти процессы определяют терапевтические мишени. Перспективным биомаркером прогрессирования заболевания и нейродегенеративных изменений в головной мозге считаются лептоменингеальные очаги постконтрастного усиления МР-сигнала, определяемые в импульсной последовательности FLAIR после введения парамагнитного контраста.

За последние годы сделан значительный шаг вперед в эффективном лечении ремиттирующих форм РС. Одним из важнейших участников патогенеза РС принято считать В-лимфоциты, которые вовлечены в развитие процессов воспаления и нейродегенерации. Препараты моноклональных антител, вызывающие разрушение В-лимфоцитов, являются одними из самых эффективных препаратов для лечения ремиттирующего РС, а также единственными препаратами с доказанной эффективностью для лечения первично-прогрессирующего РС. Вместе с тем, недостаточно изучена взаимосвязь периферического и интратекального воспаления, а также роль

леptomенингеальных лимфоидных фолликулов и В-лимфоцитов в патогенезе нейродегенерации и тяжести воспалительного процесса при РС. Недостаточно изученным остается вопрос взаимосвязи В-лимфоцитов с лептоменингеальными очагами постконтрастного усиления МР-сигнала, необходимый для понимания патогенеза нейродегенеративного и воспалительного процессов в ЦНС.

Поэтому диссертационное исследование Макшакова Г.С., целью которого явилось определение распространенности, особенностей иммунопатогенеза лептоменингеального воспаления и его прогностическую значимости в отношении нейродегенерации и прогрессирования инвалидизации при рассеянном склерозе.

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), современными методиками исследования, корректностью использования методов статистической обработки материала.

Диагностика РС проводилась в соответствии с критериями McDonald 2010 и 2017, использовались стандартные шкалы EDSS для оценки неврологического дефицита и степени инвалидизации. Методы исследования, использованные в диссертации, являются валидными и современными. Оценивались МРТ-параметры очагового демиелинизирующего поражения головного мозга и церебральной атрофии с помощью современных методик морфометрии и картирования очагового поражения. Разработан и апробирован протокол МР-исследования для определения лептоменингеальных очагов постконтрастного усиления МР-сигнала. Выполнен корреляционный анализ показателей нейровизуализационной картины с выраженностью клинических проявлений и степенью инвалидизации по шкале EDSS у пациентов с РС. Проведено исследование субпопуляций В-лимфоцитов в периферической крови пациентов с РС и МР-характеристиками лептоменингеального воспаления, а также биомаркерами интрацеллюлярной 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 прогрессирования 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 рассеянным склерозом получены и проанализированы с учетом характеристик болезни данные о встречаемости лептоменингеальных очагов контрастного усиления МР-сигнала. Выявлены корреляции лептоменингеальных очагов постконтрастного усиления МР-сигнала с тяжестью инвалидизации и выраженностью нейродегенеративных изменений в головном мозге пациентов. 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, ассоциированным с выраженностью В-клеточного ответа в ЦНС. В ходе проведенного проспективного исследования проанализирован риск прогрессирования 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

Основные результаты работы доложены и обсуждены на ежегодных конференциях Европейского общества по изучению и лечению рассеянного склероза (ECTRIMS) в 2016-2019 гг. в рамках постерных сессий, Научно-практической школе по рассеянному склерозу «Прогрессирование и активность РС в клинической практике: точка отсчета» (Москва, 2017 г.), II междисциплинарной конференции «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (Москва, 2017 г.), Всемирном конгрессе по неврологии (Киото, Япония, 2017 г.), Зем Симпозиуме по ликвородиагностике (Ostravian CSF Symposium), Острава, Чехия, 2017 г., VII и VIII сибирской межрегиональной научно-практической конференции «Аутоиммунные заболевания нервной системы – единство и многообразие» (Новосибирск, 2017 и 2019 гг.), Ежегодном конгрессе неврологов и нейрохирургов Санкт-Петербурга и Северо-Западного Федерального Округа РФ с международным участием и выездные заседания Президиумов Всероссийского общества неврологов и Ассоциации нейрохирургов России «Инновации в клинической неврологии в 2016 году» (Санкт-Петербург, 2016 г.)

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.

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 соответствующим 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: введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и списка 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.

В ходе знакомства с работой возникли следующие вопросы:

1. Будет ли информативен предложенный МРТ-протокол для визуализации лептоменингеального воспаления в дебюте рассеянного склероза?
2. В группе ЛОКУС «+» пациентов 4% имели лептоменингеальные очаги контрастного усиления в инфратенториальной области. Отличались ли клинические характеристики этих пациентов (темпы инвалидизации, частота обострений) от тех, у кого ЛОКУС были выявлены супратенториально?

Заданные вопросы отражают интерес к представленной работе и не снижают её научной и практической ценности.

Заключение

Диссертация Глеба Сергеевича Макшакова «Оценка роли в-лимфоцитов и менингеального воспаления в развитии нейродегенерации и тяжести клинического течения рассеянного склероза», является самостоятельной, завершённой 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.

Смагина Инна Вадимовна
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ

656038, г. Барнаул, проспект Ленина, д.40, тел. +7 (3852)566-800, E-mail: rector@agmu.ru

Подпись Смагиной И.В. заверяю

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Кандидат медицинских наук, доцент

Н.М. Михеева

« 22 » Марта 2021 г.

