

## ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН, профессора кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Мартынова Михаила Юрьевича на диссертационную работу Легенько Марины Сергеевны «Церебральные проявления первичного васкулита внутренних сонных и позвоночных артерий (клиника, диагностика, патогенез)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни**

### **АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Вопросы своевременной диагностики и лечения первичного васкулита центральной нервной системы сохраняют высокую актуальность на сегодняшний день, что связано с недостаточной осведомленностью специалистов о клинических проявлениях нарушений мозгового кровообращения, возможностях целенаправленной инструментальной диагностики и необходимых лечебных и профилактических мероприятиях при данном заболевании.

Остаются также неразработанными вопросы патогенеза первичного васкулита внутренних сонных и позвоночных артерий, особенности иммунного статуса и активации воспалительного ответа. Их уточнение необходимо для понимания механизмов развития и течения данного заболевания, а также успешного лечения пациентов.

Актуальность проведенного исследования заключается в совершенствовании диагностики первичного васкулита сонных и позвоночных артерий на основании комплексного обследования пациентов (тщательный сбор анамнеза заболевания, проведения МРТ в режиме с подавлением сигнала от жировой ткани и движущейся крови, а также лабораторных методов исследования: исследование интерлейкинов, ростковых факторов, неоптерина и кальпротектина).

## ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация построена по классическому типу, содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, обсуждение, выводы и практические рекомендации, список литературы.

Введение содержит актуальность выполняемой работы, цель и задачи исследования, а также его новизну и практическую значимость.

В первой главе (обзор литературы) изложены исчерпывающие сведения по эпидемиологии заболевания, истории развития представлений о первичном васкулите центральной нервной системы, критериях его диагностики, классификации. Представлены результаты изучения морфологических изменений при первичном васкулите центральной нервной системы, его этиологии и патогенеза. Детально проанализированы особенности клинических проявлений, течения и прогноза, вопросы его диагностики и дифференциальной диагностики, а также лечения. Обзор литературы хорошо структурирован, что позволяет последовательно и полностью осветить наиболее важные разделы в изучении первичного васкулита центральной нервной системы, отражает современный уровень знаний по изучаемому вопросу, изложен хорошим научным языком, сформулированы направления дальнейших исследований.

Во второй главе дается характеристика больных и методов исследования. Обследовано 45 больных с первичным васкулитом внутренних сонных и позвоночных артерий. Часть больных обследована повторно. Выбор методов полностью соответствует цели и задачам исследования. Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью известных современных программ (SPSS Statistics 23.0), использованы обоснованные методы углубленного анализа, что обеспечивает достоверность и воспроизводимость результатов и выводов.

В третьей главе содержатся собственные результаты работы. Имеется богатый иллюстративный материал. Большой интерес представляют клинические примеры. Показано преимущественное поражение системы внутренних сонных артерий, преобладающее вовлечение интракраниального отдела внутренней сонной артерии, высокая частота сочетанного поражения экстра- и интракраниального ее отделов. Продемонстрированы особенности нарушений мозгового кровообращения у больных с первичным васкулитом внутренних сонных и позвоночных артерий:

наличие преходящих нарушений мозгового кровообращения, предшествующих инсульту; склонность последних к рецидиву; легкая/умеренная тяжесть инсульта; хорошее восстановление нарушенных очаговых функций. У больных с первичным васкулитом внутренних сонных и позвоночных артерий и в группе контроля в сыворотке крови исследовались показатели клеточного и гуморального иммунитета, маркеры эндотелиального повреждения, факторы роста, чувствительные маркеры воспаления и цитокиновый профиль (интерфероны (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ), интерлейкины (IL-1- $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-17, TNF- $\alpha$ ), предположительно связанные с первичным васкулитом. У больных с первичным васкулитом по сравнению с контрольной группой (здоровые добровольцы) обнаружено в крови статистически значимое повышение уровня фактора фон Виллебранда, фактора роста фибробластов, трансформирующего фактора роста, неоптерина, кальпротектина, интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-17), фактора некроза опухоли альфа и снижение абсолютного уровня CD19+, интерферонов (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ). Прогностическая ценность использования данных параметров в крови для оценки вероятности наличия у пациента первичного васкулита оценивалась с помощью ROC-анализа. В результате детальной математической обработки получена предиктивная модель диагностики первичного васкулита внутренних сонных и позвоночных артерий, включающая количественные показатели кальпротектина и неоптерина.

Четвертая глава посвящена обсуждению полученных результатов. Она построена на дискуссии автора с другими исследованиями, а также на анализе полученных данных.

Выводы и практические рекомендации логичны и вытекают из результатов исследования.

### **НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ**

Впервые на большом клиническом материале с нейровизуализационной верификацией изучена клиническая картина первичного васкулита центральной нервной системы с поражением внутренних сонных и позвоночных артерий.

Выявлены особенности нарушения мозгового кровообращения при данной патологии.

Впервые при первичном васкулите изучены чувствительные маркеры воспаления (кальпротектин и неоптерин), провоспалительные цитокины и ростковые факторы. Получена предиктивная модель диагностики первичного васкулита внутренних сонных и позвоночных артерий, включающая количественные показатели кальпротектина и неоптерина.

Впервые показана роль нарушения клеточного иммунитета со снижением уровня NK-клеток, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  в развитии иммунного воспаления в стенке внутренних сонных/позвоночных артерий и их ветвей.

### **ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ**

Показаны клинические особенности течения первичного васкулита, приводящие к острым нарушениям мозгового кровообращения – ишемическим инсультам и преходящим нарушениям мозгового кровообращения, часто предшествующих инсульту. Полученные авторами данные об особенностях клинического течения инсультов могут применяться в практических целях для диагностики и прогнозирования течения ишемического инсульта, вызванного церебральным васкулитом.

Впервые показано, что в основе первичного васкулита внутренних сонных и позвоночных артерий и их ветвей лежит локальное иммунное воспаление. Выявленные изменения теоретически обосновывают целенаправленную терапию при этом заболевании - применение глюкокортикостероидов, а также плаквенила. Доказано наличие повреждения сосудистого эндотелия, что является теоретическим обоснованием применения антитромботических средств.

Подтверждено повышение кальпротектина и неоптерина и отсутствие маркеров системного воспаления в крови при первичном васкулите.

### **ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ**

Обоснованность полученных результатов, научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, подтверждается логично поставленными целью и задачами, объемом выборки пациентов, достаточным для решения задач исследования, использование в работе информативных диагностических методов. Достоверность результатов доказана подробным описанием результатов исследования, обработанных адекватными методами статистического анализа. Выводы и научные положения, представленные в работе, сформулированы четко и соответствуют результатам и задачам исследования.

### **СВЕДЕНИЯ О ПОЛНОТЕ ОПУБЛИКОВАННЫХ НАУЧНЫХ РАБОТ**

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

### **СООТВЕТСТВИЕ АВТОРЕФЕРАТА ОСНОВНЫМ ПОЛОЖЕНИЯМ ДИССЕРТАЦИИ**

Автореферат диссертации Легенько Марины Сергеевны соответствует основным положениям диссертации, в нем отражены актуальность темы, научная новизна, практическая значимость, основные результаты и их обсуждение, выводы и практическая значимость.

### **ЗАМЕЧАНИЯ**

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, диссертационная работа Легенько Марины Сергеевны «Церебральные проявления первичного васкулита внутренних сонных и позвоночных артерий (клиника, диагностика, патогенез)», выполненная под руководством профессора Калашниковой Людмилы Андреевны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи по диагностике первичного васкулита внутренних сонных и позвоночных артерий как причины ишемического инсульта.

По своей актуальности и новизне диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановления Правительства РФ от 28.08.2017 г. № 1024), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

Профессор

кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
Доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН

Мартынов Михаил Юрьевич

117997 г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Тел.: +7(495)434-03-29

E-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru)

Даю согласие на сбор, обработку и хранение \_\_\_\_\_ нных  
« 19 » \_\_\_\_\_ 2021 г.

Подпись д.м.н., проф., член-корреспондента РАН М.Ю. Мартынова заверяю:

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

к.м.н.

Семина Ольга Михайловна

« 19 » \_\_\_\_\_ 2021 г.

