

«УТВЕРЖДАЮ»

директор ФГБНУ НЦН,

академик РАН

М.А. ПИРАДОВ

2020 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии»

Диссертация «Первичный васкулит с поражением внутренней сонной, позвоночной артерий и их ветвей» выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии» в 3-м неврологическом отделении.

В период подготовки диссертации соискатель Легенько Марина Сергеевна работала в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии» в должности врача-невролога 3-го неврологического отделения (ранней реабилитации для больных с инсультом и другими заболеваниями нервной системы с психолого-логопедической группой), отдела трансляционных нейронаук и научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии.

В 2015 году окончила лечебный факультет Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова по специальности «Лечебное дело». С 2015 по 2017 год обучалась в ординатуре по специальности «Неврология» в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии». С 2017 по 2020 год обучалась в очной аспирантуре в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2020 году в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

Научный руководитель:

Калашникова Людмила Андреевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник 3-го неврологического отделения (ранней реабилитации для больных с инсультом и другими заболеваниями нервной системы с психолого-логопедической группой) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии».

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования обусловлена тем, что первичный васкулит (ПВ) центральной нервной системы (ЦНС), описываемый в литературе также под названиями «первичный ангиит ЦНС», «изолированный васкулит (ангиит) ЦНС», – редкое заболевание, вовлекающее исключительно сосуды головного, реже спинного мозга и их оболочек при отсутствии системных проявлений заболевания, что отличает его от вторичных васкулитов ЦНС (Amara A. et al., 2011; Bhattacharyya S. et al., 2016; Birnbaum J., Hellman D., 2009). Термин ПВЦНС закреплен в номенклатуре васкулитов, принятой в 2012 году (International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, 2012), и отнесен к рубрике васкулитов одного органа. Распространенность ПВЦНС в связи с трудностями диагностики с точностью не установлена. При ПВЦНС могут поражаться артерии разного калибра от мелких интрацеребральных до крупных экстракраниальных, что определяет гетерогенность клинической картины. ПВЦНС встречается у лиц разного возраста и является одной из малоизученных причин нарушений мозгового кровообращения (НМК). Диагностические критерии ПВЦНС, поражающего в основном артерии мелкого и среднего калибра (интрацеребральные), были разработаны в 1988 году американскими ревматологами L.H. Calabrese и J.A. Mallek и включают 1) наличие неврологического или психического дефекта, необъяснимого другими причинами; 2) наличие ангиографических признаков (распространенные чередующиеся участки расширения и сужения мелких артерий) или морфологического подтверждения; 3) отсутствие признаков системного васкулита или любых других заболеваний, которые могли бы вызвать такую же ангиографическую или морфологическую картину. Основными методами прижизненной верификации ПВЦНС до недавнего времени были дигитальная ангиография и биопсия мозга. Наибольшее число

наблюдений ПВЦНС, верифицированных этими методами принадлежит клинике Mayo и включает 163 случая (Salvarani C. et al., 2015).

Прижизненная верификация воспалительных изменений артерий крупного калибра: внутренних сонных (ВСА), позвоночных (ПА), средних (СМА), передних (ПМА), задних (ЗМА) мозговых артерий и базилярной артерии (БА) до недавнего времени была недоступной. Совершенствование методов нейровизуализации и разработка в 2008 году режима МРТ с подавлением сигнала от жировой ткани и движущейся крови (HR-MRI T1 dark-blood+fat-sat) впервые предоставила такую возможность (Saam T. et al., 2009). Несмотря на это к настоящему времени в литературе представлены лишь отдельные описания ПВ ВСА/ПА и их основных ветвей, верифицированного данным методом, тогда как серийные исследования отсутствуют. Патогенетические механизмы ПВ артерии крупного диаметра также остаются малоизученными.

В 2013 году С.М. Weyand и соавторы на экспериментальной модели гигантоклеточного васкулита, системного заболевания, поражающего артерии крупного калибра, показали роль Т-клеточного иммунитета и провоспалительных цитокинов в развитии воспалительных изменений артериальной стенки. Запуск процесса повреждения сосудистой стенки связан со стимуляцией инфекционными и другими агентами дендритных клеток, присутствующих только в артериях крупного диаметра. Это приводит к активации иммунной системы и притоку в артериальную стенку через vasa vasorum Т-клеток и макрофагов, с последующим их переходом в межклеточное пространство и миграцией в сторону интимы. В месте повреждения сосуда при васкулите обнаруживается множество эффекторных цитокинов, вызывающих и поддерживающих воспалительные изменения. Выделяют два кластера цитокинов: центром первого, определяющего остроту процесса и чувствительного к кортикостероидам, являются IL-6/IL-17; центром второго, ответственного за хронизацию процесса и нечувствительность к стероидам, являются IL-12/IFN- γ , который связан с высокой активностью макрофагов, выделением сосудистых ростковых факторов, металлопротеиназ, пролиферацией гладкомышечных клеток и усилением провоспалительной и тромбогенной активности эндотелия. Установленные в эксперименте механизмы определяют

целесообразность изучения при ПВ ВСА/ПА и их основных ветвей клеточного иммунитета, провоспалительных цитокинов, ростковых факторов, а также маркеров повреждения эндотелия. Изолированный характер поражения ВСА/ПА и нечувствительность системных маркеров воспаления (СРБ, СОЭ) обосновывают изучение неоптерина и кальпротектина - чувствительных маркеров воспаления. Диагностическое и патогенетическое значение последних ранее изучалась при системных заболеваниях, в патогенезе которых играет роль воспаление (Viemann D. et al., 2007; Ghisoni K. et al., 2015; Hurnakova J. et al., 2015). Исследование неоптерина и кальпротектина при ПВ ЦНС ранее не проводилось.

Связь темы с планом научных исследований центра: диссертационная работа Легенько Марины Сергеевны выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБНУ НЦН в рамках тем научно-исследовательских работ №115013010107.

Личное участие автора в получении результатов: автору принадлежит определяющая роль в разработке протокола исследования, постановке целей и задач, обосновании основных положений, формулировании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно отобраны больные, проведены сбор анамнеза, подробный клинико-неврологический осмотр, оценка сосудистых факторов риска. Автором проанализированы основные отечественные и зарубежные источники литературы, проведены аналитическая и статистическая обработка, а также обобщены полученные данные и подготовлены статьи с последующей публикацией в научных журналах.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Степень достоверности результатов обусловлена достаточностью когорты обследованных пациентов, применением современных методов исследования, адекватной статистической обработкой полученных результатов.

Научная новизна полученных результатов.

Впервые изучены клинические проявления первичного васкулита ВСА/ПА, верифицированного по накоплению контрастного вещества артериальной стенкой при HR-MRI в режиме T1 dark-blood+fat-sat. Впервые выявлено повышение провоспалительных цитокинов, связанных с активацией Th17 и Th1 субпопуляции

лимфоцитов, и ростковых факторов, указывающее на иммунный характер воспаления при первичном васкулите ВСА/ПА и роль в его развитии дизрегуляции клеточного иммунитета. Впервые показано относительное снижение уровня НК-клеток, показателя врожденного иммунитета, и IFN- α , IFN- γ , показателей адаптивного иммунитета, что может отражать нарушение иммунологической защиты по отношению к внешним инфекционным агентам, предположительно, инициирующим иммунное воспаление в стенке ВСА/ПА. Впервые выявлено повышение кальпротектина и неоптерина – чувствительных маркеров воспаления, продуцируемых клетками иммунной системы, что подтверждает роль дизрегуляции клеточного иммунитета в развитии первичного васкулита ВСА/ПА.

Практическая значимость.

Показано, что первичный васкулит – одна из причин стеноокклюзирующего поражения ВСА/ПА, чаще всего их интракраниального отдела, приводящая к НМК. Последние обычно развиваются в молодом возрасте и имеют ряд клинических особенностей (наличие преходящих нарушений мозгового кровообращения (ПНМК), предшествующих инсульту, склонность последних к рецидиву, легкая/умеренная тяжесть инсульта, хорошее восстановление нарушенных очаговых функций). Инструментальная диагностика первичного васкулита ВСА/ПА основана на выявлении стеноокклюзирующего процесса и накопления контрастного вещества их утолщенной стенкой (HR-MRI T1 dark-blood+fat-sat), отсутствии гемодинамически значимых атеросклеротических бляшек и признаков интрамуральной гематомы. Лабораторным подтверждением воспалительной природы стеноокклюзирующего поражения ВСА/ПА служит повышение кальпротектина и неоптерина. Небольшое изменение ЦСЖ (белок, цитоз) выявляются менее чем у трети больных, в основном, при сопутствующем поражении СМА/ПМА. Повышение традиционных маркеров системного воспаления (СРБ, СОЭ, ревмофактор (РФ)) в периферической крови не характерно в связи с ограниченным (локальным) характером поражения. Дифференциальный диагноз первичного васкулита ВСА/ПА как причины НМК проводится с диссекцией ВСА/ПА. Он основывается на особенностях клинической картины инсульта и отсутствии интрамуральной гематомы в стенке артерии.

Ценность научной работы соискателя.

Было показано, что ПВ ВСА/ПА и их ветвей является одной из причин стено-окклюзирующего поражения, приводящего к НМК, имеющему ряд клинических особенностей.

Ведущее значение в развитии ПВ ВСА/ПА и их ветвей имеет нарушение клеточного иммунитета с выработкой провоспалительных цитокинов, продуцируемых Th17-лимфоцитами (IL-6, IL-17) и Th1-лимфоцитами (IL-2), а также повышенная продукция FGFs и TGF- β 1.

Локальный характер воспаления ВСА/ПА и их ветвей подтверждается повышенным уровнем чувствительных маркеров воспаления (неоптерин, кальпротектин) и нормальным уровнем маркеров системного воспаления (СРБ, СОЭ, РФ).

Сведения о полноте опубликованных научных результатов: по теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России.

Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:

1. Калашникова Л. А. Первичный васкулит ЦНС / Л. А. Калашникова, Л. А. Добрынина, М. С. Легенько // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 118. №. 8. – С. 113-123.

2. Калашникова Л. А. Нейросифилис с постепенно нарастающей мозжечковой атаксией и ишемическими инсультами (клиническое наблюдение) / Л. А. Калашникова, Л. А. Добрынина, М. С. Легенько, М. В. Древаль, Е. П. Нужный, О. К. Лосева // Журнал нервные болезни. – 2019. – №. 1. – С. 28-33

3. Легенько М. С. Церебральный васкулит при токсоплазмозе (клиническое наблюдение) / М. С. Легенько, Л. А. Калашникова, Л. А. Добрынина // Журнал нервные болезни. – 2020. – №. 2. – С. 58-64.

Соответствие содержания диссертации специальностям, по которым она рекомендована к защите: материалы диссертационной работы отвечают требованиям соответствия избранной специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

Высказанные в процессе обсуждения замечания и пожелания будут учтены при подготовке окончательного варианта диссертации.

В соответствии с высказанными в процессе апробации рекомендациями принято решение на изменение названия на «Церебральные проявления первичного васкулита внутренних сонных и позвоночных артерий (клиника, диагностика, патогенез)».

Заключение.

Диссертационная работа Легенько Марины Сергеевны «Церебральные проявления первичного васкулита внутренних сонных и позвоночных артерий (клиника, диагностика, патогенез)» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

Заключение принято на расширенном заседании научных сотрудников 1, 2, 3, 5, 6 неврологических и научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии и уродинамики, отделения лучевой диагностики, лаборатории ультразвуковой диагностики, клинической нейрофизиологии, гемореологии и нейроиммунологии, научно-координационного и образовательного отделов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» 26 мая 2020 года.

На заседании присутствовали 47 человек. Результаты голосования: «за» – 47 человек, «против» – нет, «воздержались» – нет, протокол №4 от 26 мая 2020 года.

Председатель заседания:

ведущий научный сотрудник

2-го неврологического отделения,

руководитель лаборатории кардионеврологии.

доктор медицинских наук, профессор

А.В. Фоякин

Подпись доктора медицинских наук, профессора

ЯЮ:

Ученый секретарь ФГБНУ НЦН,

кандидат медицинских наук

А.Н. Евдокименко

