

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

руководителя неврологического отделения, заведующего кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», доктора медицинских наук, профессора, Котова Сергея Викторовича 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 диссертации

Диагностика причины ишемического инсульта необходима для целенаправленного лечения больного и профилактики рецидива. Это становится особенно важным при ведении пациентов молодого возраста, у которых причины инсульта имеют существенные отличия по сравнению с лицами старших возрастных групп. Одной из таких причин инсульта у пациентов молодого возраста является первичный васкулит центральной нервной системы, с поражением крупных артерий, а именно внутренних сонных и позвоночных артерий и их основных ветвей. Первичный васкулит центральной нервной системы – редкая, трудно диагностируемая группа васкулитов, не связанная с определенным системным или инфекционным заболеванием. Совершенствование методов нейровизуализации, в частности внедрение в клиническую практику МРТ в режиме с подавлением сигнала от жировой ткани и движущейся крови (T1 dark-blood+fat-sat), позволяющей выявить утолщение стенки крупных и средних артерий и накопление в них контраста, впервые предоставило возможность прижизненной верификации первичного васкулита крупных артерий. Вопросы патогенеза этого заболевания, особенности иммунного статуса и активации воспалительного ответа также остаются недостаточно изученными. Таким образом, актуальность темы диссертационной работы не вызывает сомнений.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность результатов и выводов диссертационной работы подтверждается высоким методическим уровнем исследования, обусловленным четко сформулированными целью и задачами, использованием широкого спектра современных методов клинической, лабораторной и инструментальной диагностики, достаточным количеством наблюдений. Все данные, представленные в работе, подвергнуты обработке корректными методами статистического анализа, которые отвечают задачам исследования. Выводы, практические рекомендации и научные положения, выносимые на защиту, основаны на представленных данных, логически следуют из полученных результатов и полностью соответствуют цели и задачам работы. Материалы диссертационного исследования представлены и обсуждены на всероссийских и международных конференциях, по теме диссертации опубликовано достаточно количество печатных работ.

Впервые в случаях с нейровизуализационной верификацией первичного васкулита внутренних сонных и позвоночных артерий изучены его клинические проявления, в первую очередь, особенности нарушения мозгового кровообращения. Впервые исследованы чувствительные маркеры воспаления (кальпротектин и неоптерин), выявлено их повышение, подтверждающее роль воспаления в развитии стено-окклюзирующего поражения внутренних сонных и позвоночных артерий и их ветвей. Впервые исследованы провоспалительные цитокины и ростковые факторы, выявлено их повышение, указывающее на иммунный характер воспаления с вовлечением Th17 и Th1 субпопуляций лимфоцитов в поражении артериальной стенки. Впервые показана роль нарушения клеточного иммунитета со снижением уровня NK-клеток и IFN- α , IFN- γ , нарушающих иммунологическую защиту по отношению к внешним инфекционным агентам, предположительно, инициирующим развитие иммунного воспаления в стенке внутренней сонной и позвоночной артерий и их ветвей.

Ценность диссертационной работы для науки и практики

Показано, что первичный васкулит – одна из причин стено-окклюзирующего поражения внутренних сонных и позвоночных артерий, чаще всего их

интракраниального отдела, который приводит к нарушению мозгового кровообращения, имеющего ряд клинических особенностей и характерные нейровизуализационные признаки (выявление стеноза/окклюзии соответствующих артерий, накопление контрастного вещества их стенкой по данным МРТ в режимах T1 dark-blood+fat-sat при отсутствии гемодинамически значимых атеросклеротических бляшек). Полученные результаты могут быть использованы для выяснения причин неясного ишемического инсульта в молодом возрасте.

Впервые показано, что в генезе первичного васкулита внутренних сонных и позвоночных артерий имеет значение дисрегуляция клеточного иммунитета с выработкой провоспалительных цитокинов. Предложены лабораторные гематологические показатели (кальпротектин и неоптерин) для подтверждения воспалительной природы стено-окклюзирующего поражения внутренних сонных и позвоночных артерий, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью, и определены их диагностические значения.

Результаты исследования могут использоваться при планировании дальнейших научных исследований у пациентов с неясным ишемическим инсультом в молодом возрасте, в диагностике первичного васкулита сонных и позвоночных артерий, а также в учебном процессе для студентов, ординаторов и врачей-неврологов, занимающихся проблемами цереброваскулярной патологии.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности

Диссертация Легенко Марины Сергеевны оформлена в традиционном стиле, изложена на 130 листах машинописного текста, содержит 22 таблицы и иллюстрирована 19 рисунками. Структура диссертации классическая, работа построена из следующих разделов: оглавление, введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы. Библиографический указатель содержит 5 отечественных и 153 зарубежных источников.

Диссертация написана грамотным научным языком, стиль изложения хорошо воспринимается при чтении и анализе работы. Таблицы, размещенные в тексте, содержательны, позволяют облегчить восприятие научного материала.

Рисунки информативны, уместны, демонстративны, имеют необходимые обозначения и указатели для доступного восприятия текстового материала.

Во введении автором обоснованы актуальность темы, отражены цель и задачи исследования, научная новизна, сформулирована теоретическая и практическая значимость, описана методология исследования, отмечен личный вклад автора.

В первой главе (обзор литературы) представлена широкая панорама современных представлений о первичном васкулите центральной нервной системы. Показана недостаточная изученность многих аспектов клиники и патогенеза, в связи с чем связана редкая диагностика этого заболевания в широкой клинической практике. Отдельный раздел посвящен биомаркерам первичного васкулита центральной нервной системы: изучению модели первичного васкулита крупных артерий и определению потенциальных биомаркеров.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» приводится описание дизайна исследования, критериев включения и исключения пациентов, дается подробная характеристика групп пациентов (основная группа, группа контроля и группа сравнения). Объем исследования достаточен для решения поставленных автором задач. Изложен перечень использованных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, детально описаны методики изучения клеточного, гуморального иммунитета, эндотелиальной дисфункции, маркеров локального воспаления и цитокинового профиля.

В третьей главе содержатся собственные результаты работы. Полученные данные позволяют сделать обоснованное заключение, что в основе патогенеза первичного васкулита внутренних сонных и позвоночных артерий лежит иммунное воспаление, о чем говорит снижение НК-клеток, обеспечивающих врожденную защиту от инфекции, преобладание Т-клеток над В-лимфоцитами с повышением активности Т-лимфоцитов, продуцирующих провоспалительные цитокины. В главе 3 имеется богатый иллюстративный материал. Большой интерес представляют клинические примеры.

Четвертая глава представляет собой обсуждение полученных результатов, отражает оценку полученных автором оригинальных данных в сопоставлении с данными литературы.

В заключении диссертации сформулированы выводы и практические рекомендации, которые в полной мере отражают суть полученных результатов, соответствуют цели и задачам исследования, обосновывают положения, выносимые на защиту.

Сведения о полноте опубликованности основных результатов диссертации

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 содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Легенько Марины Сергеевны содержит обоснование актуальности темы, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, описание методологии и методов исследования, его основных результатов, выводы и практические рекомендации и полностью соответствует основным положениям диссертации.

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 завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи по диагностике первичного васкулита внутренних сонных и позвоночных артерий как причины ишемического инсульта, преимущественно у пациентов молодого возраста.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему выполненных исследований, достоверности полученных результатов диссертация Легенько Марины Сергеевны «Церебральные проявления первичного васкулита внутренних сонных и позвоночных артерий (клиника, диагностика, патогенез)» полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168), а ее автор Легенько М.С. заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

Котов Сергей Викторович, д.м.н., профессор,
Заведующий кафедрой неврологии
ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского
129110 г. Москва, ул. Щепкина 61/2, корп. 10
Тел.: +7(495)681-93-90
E-mail: moniki@monikiweb.ru

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных
« 12 » _____ 2021 г.

Подпись д.м.н., проф. Котова С.В. заверяю:
Берестень Наталья Федоровна
Ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского, д.м.н., проф.
« 12 » _____ 2021 г.

