

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора кафедры нервных болезней ИПО Орловой Ольги Ратмировны ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) на диссертационную работу Краснова Максима Юрьевича «Первичная дистония с ранним началом: клиничко-генетические сопоставления и частота форм в российской популяции», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Краснова М.Ю. посвящена актуальной проблеме неврологии — исследованию нозологического спектра и клинических особенностей первичной дистонии (ПД). Особое место в работе занимают наследственно обусловленные типы ПД, в частности формы, связанные с повреждением генов DYT1, DYT6 и гена дофа-чувствительной дистонии DYT5. В группе первичной дистонии с ранним (до 40 лет) началом наиболее частой причиной болезни являются мутации DYT1 и DYT6. Разнообразие их фенотипических проявлений объясняет как диагностические сложности, так и трудности при подборе оптимальных методов лечения и реабилитации. Генерализованные формы ПД, для которых характерно раннее начало и наиболее тяжелое течение, значительно ухудшают социальную адаптацию и качество жизни пациентов. Фокальные формы (чаще всего — кранио-цервикальная дистония) в целом характеризуются более благоприятным течением и значительным лечебным потенциалом, однако сопутствующие клинические проявления (боль, тревога и депрессия) также оказывают влияние на психоэмоциональное состояние, качество жизни и работоспособность пациентов.

Дофа-чувствительная дистония (ДЧД; синдром Сегавы), известная как дистония DYT5, фенотипически характеризуется ранним (в детском или подростковом) возрасте дебютом с первоначальным вовлечением ног с последующей генерализацией, драматическим улучшением на фоне приема малых доз леводопы. Клиническая и генетическая гетерогенность дистонии DYT5 также делает диагностику этой нозологии непростой неврологической задачей.

Для пациентов с ПД из российских семей не определен нозологический спектр, популяционно-специфические мутации, а также оптимальный объем обследований, что затрудняет проведение дифференциального диагноза и последующее медико-генетическое консультирование. Таким образом, необходимость выделения фенотипических особенностей (в том числе с

использованием нейровизуализационных, нейрофизиологических и лабораторных методов) и определения наиболее распространенных форм ПД у российских пациентов обуславливает актуальность данного диссертационного исследования.

Достоверность и новизна результатов работы

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, доказывается достаточным объемом исследования, четкой формулировкой цели и задач исследования. В работе были широко и наглядно использованы современные молекулярно-генетические методы. Для формирования группы пациентов с ПД проводилось обследование, направленное на исключение приобретенных и других вторичных причин дистонии. Клиническая оценка проводилась с использованием общепринятых шкал. Используемые методы статистического анализа данных соответствуют поставленным задачам исследования.

Впервые в России было проведено комплексное исследование пациентов взрослого возраста с ПД, определен нозологический и мутационный спектр данных заболеваний. Подробно описаны пациенты с различными фенотипами ПД, обусловленными носительством мутаций в генах DYT1, DYT6 и DYT5. Достаточный объем исследования позволил автору определить особенности некоторых форм ПД со склонностью к генерализации и наиболее тяжелому течению.

Ценность для науки и практики диссертационной работы

В диссертационной работе подробно описаны клинические и молекулярно-генетические особенности отдельных форм ПД, что имеет важное значение для проведения дифференциального диагноза у пациентов с дистонией, в особенности — с ранним началом и склонностью к генерализации. Показано, что использование технологий ДНК-исследования является важным этапом в диагностике ПД и позволяет установить окончательный молекулярно-генетический диагноз. Убедительно доказана необходимость ДНК-диагностики в семейных случаях и в случаях с ранним дебютом. Также обоснована важность определения качества жизни и психоэмоциональных параметров с целью оптимизации подходов к лечению. Показано, что группа пациентов с ПД является весьма гетерогенной и включает в себя широкий спектр наследственных двигательных расстройств.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста, содержит 17 таблиц и иллюстрирована 16 рисунками. Работа построена по классическому принципу и включает следующие разделы: оглавление, введение, обзор литературы, материалы, методология и методы исследования,

результаты исследования, обсуждение, выводы и практические рекомендации, список литературы, приложения. Библиографический указатель содержит 13 отечественных и 156 зарубежных источников, а также 10 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

Во введении сформулированы актуальность, цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы.

В обзоре литературы содержатся основные современные представления и данные об эпидемиологии ПД, изложены основные принципы классификации этих заболеваний. Рассмотрены основные группы ПД и отдельные нозологические формы, приводятся данные об этиологии и патогенезе, подробно описана клиническая картина наиболее распространенных нозологий. Изложены современные представления о редких фенотипах ПД, в особенности — о дофа-чувствительной дистонии. Подробно обсуждены возможности ДНК-диагностики, приводятся данные мировых исследований, кратко описаны принципы лечения.

Во второй главе подробно изложены методология и методы исследования, представлен общий дизайн работы. Автором описаны шкалы и тесты, использованные в работе для оценки тяжести дистонии и психоэмоциональных нарушений, объем выполненных инструментальных обследований, а также методики молекулярно-генетических исследований. Представлены методы математической и статистической обработки полученных данных.

В третьей главе приведены результаты исследований и анализ полученных данных. Подробно представлены клинические характеристики пациентов. Далее следуют подробные описания отдельных нозологических форм ПД, иллюстрируемые клиническими примерами. Результаты работы подробно описаны и хорошо проиллюстрированы в виде таблиц и рисунков.

В четвертой главе полученные автором данные анализируются в свете имеющейся информации по проблеме исследования.

Выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, отражают цели и задачи исследования, логично вытекают из полученных результатов.

Работа написана хорошим научным языком, охватывает все аспекты изучаемой проблемы, свидетельствует о глубоком профессиональном знании автором анализируемой проблемы и полном овладении методологией научного исследования.

Полученные автором результаты и теоретические положения можно квалифицировать как решение актуальной научной задачи. Методическая часть работы соответствует специализации.

Сведения о полноте опубликованных результатов

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них – 3 публикации в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Основные результаты исследования доложены на конференциях всероссийского уровня.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Краснова М.Ю. соответствует основным положениям диссертации с отражением актуальности темы, научной новизны, основных результатов и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций.

Замечания

1. Неясно, проводилась ли видеозапись пациентов с дистонией в ходе наблюдения и лечения?
2. Учитывая возможную гетерогенность этнического состава обследованных больных, следует сделать акцент не только на преобладании восточно-славянской популяции, но и указать на представленность других этносов.

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не снижают ценность проведенного диссертационного исследования.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Краснова Максима Юрьевича «Первичная дистония с ранним началом: клинико-генетические сопоставления и частота форм в российской популяции», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни, выполненная под руководством д.м.н. Тимербаевой С.Л., является законченной и самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – определение нозологического спектра первичной дистонии в российских семьях и разработка алгоритма их диагностики, что имеет существенное значение для клинической неврологии.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Краснова Максима Юрьевича полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (ред. Постановления Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №1168 от

01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Краснов Максим Юрьевич заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор

профессор кафедры нервных болезней ИПО

ФГАОУ ВО Первый МГМУ

им. И.М. Сеченова

Минздрава России

(Сеченовский университет)

Орлова Ольга Ратмировна

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных

Орлова О.Р.

Подпись д.м.н., проф. О.Р. Орловой заверяю:
Ученый секретарь ученого совета ФГАОУ ВО «Первый Московский
государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский университет), Заслуженный врач
Российской Федерации

д.м.н., профессор

Воскресенская Ольга Николаевна

119992, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8 стр. 2

Сайт: <https://www.sechenov.ru/univers/structure/organs/academic/sotr/>

Телефон-факс: 8(499)248-51-66, 8(495)609-14-00

Адрес электронной почты: rektorat@sechenov.ru, profkom@mma.ru

« 05 » ноября 2019 г.