

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России,

доктор биологических наук

Ребр

2019 г.



### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

о научно-практической значимости диссертации Краснова Максима Юрьевича «Первичная дистония с ранним началом: клинико-генетические сопоставления и частота форм в российской популяции», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

### **АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИИ**

Дистонические гиперкинезы часто встречаются в клинической практике и могут наблюдаться при широком спектре различных заболеваний нервной системы. Особые трудности представляет проведение дифференциального диагноза среди вторичных (симптоматических) и первичных (идиопатических) дистоний (ПД). Первичная дистония чаще дебютирует в молодом трудоспособном возрасте и характеризуется существенным влиянием на качество жизни, что обуславливает социальную значимость этой патологии. Первичная дистония встречается в среднем с частотой 16,43 на 100000 в различных популяциях, однако правильная диагностика затруднительна из-за значительной клинической и генетической гетерогенности данной группы заболеваний, большого числа вторичных форм дистонии и малой осведомленности неврологов и клинических генетиков об этих заболеваниях. В связи с этими объективными трудностями диагностики, первичная дистония до настоящего времени не была

подробно исследована в России. Работы, которые бы описывали спектр наиболее частых нозологий и мутаций, возможные корреляции генотип-фенотип, а также влияние болезни на качество жизни, отсутствуют. В последнее десятилетие изучение сложных групп заболеваний, к которым относятся ПД, изменилось в связи с внедрением в клиническую практику методов молекулярно-генетической диагностики, позволяющих выявить наследственный характер болезни, однако в России подобные исследования ПД ранее не проводились. Кроме того, существует ряд форм ПД, для которых разработаны эффективные методы патогенетической терапии, что диктует необходимость их своевременной диагностики. Таким образом, актуальность темы диссертационной работы Краснова М.Ю. не вызывает сомнений.

### **ОБЪЕМ И СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста, включает 17 таблиц и 16 рисунков. Работа состоит из оглавления, введения, обзора литературы, материалов, методологии и методов исследования (с подглавами, посвященных описанию общего дизайна исследования, молекулярно-генетических и статистических методов), результатов исследования (изложены общие результаты реализации диагностического алгоритма, а также подглавы с описанием отдельных нозологических форм ПД), 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.

Работа написана хорошим научным языком. Оформление диссертации полностью соответствует требованиям, установленным Министерством образования и науки Российской Федерации. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

## **СВЯЗЬ ТЕМЫ С ПЛАНАМИ СООТВЕТСТВУЮЩИХ ОТРАСЛЕЙ НАУКИ И НАРОДНОГО ХОЗЯЙСТВА**

Диссертационная работа Краснова М.Ю. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБНУ «Научный центр неврологии».

### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Анализ клинико-генетических корреляций, фенотипического спектра, диагностических критериев и ведущих факторов, влияющих на клинические проявления наиболее распространенных типов первичной дистонии с ранним началом в российской популяции.

### **НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ**

Впервые в российской популяции было проведено комплексное клинико-генетическое исследование разнообразия фенотипических проявлений дистоний DYT1, DYT6 и DYT5, на основе чего проведены сопоставления корреляций генотип-фенотип. Представлена оценка степени взаимосвязи клинических проявлений дистонии с возрастом дебюта заболевания, его длительностью и половозрастными характеристиками пациентов, в частности, показано, что генерализованные формы первичной дистонии характеризуются дебютом в детском возрасте, наиболее тяжелым течением и наиболее выраженными показателями социальной дезадаптации и ухудшения качества жизни. Выполнено комплексное клинико-генетическое исследование, направленное на выявление взаимосвязей фенотипического спектра и характера течения болезни с качеством жизни больных и степенью их социальной адаптации. Впервые в российской популяции описан случай идиопатической дистонии с ранним началом, обусловленный мутацией в гене DYT6, и продемонстрировано отличие его

клинических характеристик от ранее ассоциированных с обнаруженным типом мутации.

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

Проведенное диссертационное исследование показало высокую степень вероятности наследственно отягощенной формы идиопатической дистонии в случаях с ранним дебютом заболевания и генерализованными дистоническими гиперкинезами. Было продемонстрировано, что наличие исследуемых мутаций характеризует более тяжелые клинические проявления и значимо влияет на степень ухудшения качества жизни больных, снижение их функциональной активности и степень инвалидизации. Показано значимое ухудшение качества жизни не только за счет физических (в первую очередь двигательных) параметров, но и за счет недооцениваемых психоэмоциональных нарушений, таких как тревога и депрессия, и их четкая взаимосвязь с тяжестью клинических проявлений, длительностью течения заболевания и гендерными различиями пациентов. Выявлено достоверное ухудшение качества жизни по мере нарастания степени генерализации дистонии.

## **ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертационной работе, доказывается достаточным объемом группы обследованных пациентов, использованием в работе современных методов исследования (включая клинические шкалы, нейрофизиологические и молекулярно-генетические методы), применением адекватных методов статистического анализа полученных результатов. Выводы и практические рекомендации полностью основаны на результатах проведенных исследований, логично вытекают из материалов диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам.

## **ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА**

Автору принадлежит определяющая роль в постановке цели и задач исследования, обосновании выводов и практических рекомендаций. Проанализировано 13 отечественных и 156 зарубежных источников литературы. Самостоятельно были проведены все этапы клинического осмотра, интерпретация нейрофизиологических данных, ДНК-диагностика ПД. Самостоятельно проводилось исследование с использованием нейрофизиологических методов (игольчатая ЭНМГ). Самостоятельно проводилась ботулинотерапия у пациентов с фокальными формами дистонии. Самостоятельно автором были проведены статистическая обработка и анализ полученных результатов исследования. Подготовлены статьи с их последующей публикацией в научных журналах.

## **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

Результаты диссертационной работы Краснова М.Ю. могут быть использованы в практической и научно-исследовательской работе неврологов и медицинских генетиков неврологических клиник и научно-исследовательских центров. Кроме того, результаты диссертационной работы Краснова М.Ю. могут быть использованы при проведении дальнейших научных исследований в области изучения нозологического спектра первичных дистоний в различных популяциях.

## **ПОЛНОТА ИЗЛОЖЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ В ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТАХ**

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 3 в журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

## **ЗАМЕЧАНИЯ**

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Краснова Максима Юрьевича «Первичная дистония с ранним началом: клинико-генетические сопоставления и частота форм в российской популяции», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни, выполненная под руководством доктора медицинских наук С.Л. Тимербаевой, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – изучение генетического разнообразия и влияния на качество жизни первичной дистонии в российских семьях, что имеет существенное значение для современной неврологии.

Диссертация Краснова Максима Юрьевича по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

Отзыв на диссертацию обсужден и одобрен на заседании сотрудников кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, протокол № 44 от 15.10.2019 г.

Заведующий неврологии, нейрохирургии  
и медицинской генетики лечебного факультета  
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России,  
доктор медицинский наук, профессор,  
академик РАН



Гусев Е.И.  
ИМУ  
ССИИ  
*Гусев Е.И.*  
19 г.

Даю согласие на сбор, обработку  
и хранение персональных данных

Гусев Е.И.

Подпись доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Гусева Е.И.  
заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России, д.м.н., доцент



Милушкина О.Ю.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Тел. (495) 434-03-29, (495) 434-61-29, e-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru)

Web-сайт: <http://rsmu.ru/>

*23.10.2019г.*