

Отзыв официального оппонента заведующего кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского Котова Сергея Викторовича на диссертационную работу Нужного Евгения Петровича «Клинико-генетическая характеристика аутосомно-рецессивных атаксий у пациентов взрослого возраста», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни

Актуальность темы выполненной работы

Наследственные атаксии — одна из наиболее сложных и гетерогенных групп наследственных нейродегенеративных заболеваний, уступающая по количеству нозологических форм лишь группе наследственных нервно-мышечных болезней. Данные заболевания характеризуются прогрессирующим, инвалидизирующим течением, нередко дебютируя в детском и юношеском возрасте, поражая лиц молодого, трудоспособного возраста. Среди наследственных атаксий выделяется группа аутосомно-рецессивных атаксий (АРА), о которой недостаточно осведомлены врачи-неврологи и клинические генетики. Эти наследственные заболевания характеризуются крайней степенью клинического и генетического полиморфизма, вследствие чего их диагностика представляет существенные трудности. В России до настоящего времени отсутствуют работы, характеризующие в целостном виде группу АРА, включая распространенность отдельных генетических форм, особенности клинических фенотипов, алгоритмы диагностического поиска. Учитывая появление и широкое распространение в практике технологий массового параллельного секвенирования (МПС), представляется весьма актуальной разработка принципов их применения в диагностике различных форм АРА. Таким образом, актуальность темы диссертационного исследования Нужного Е.П. не вызывает сомнений.

Достоверность и новизна результатов работы

Поставленная в работе цель достигнута благодаря адекватному планированию исследования. Был использован корректный дизайн,

позволивший сформировать репрезентативную группу пациентов с АРА. Подробно обследованы 87 пациентов с прогрессирующими атаками дегенеративного генеза, что является достаточным при исследовании редких (орфанных) заболеваний. В работе использованы адекватные методы математической и статистической обработки данных. В ходе выполнения диссертационного исследования применялись современные генетические, нейрофизиологические и нейровизуализационные методы, специальные шкалы для оценки степени выраженности атаксии, их выбор соответствует поставленным цели и задачам.

Впервые в России проведено комплексное исследование репрезентативной невыборочной группы пациентов с АРА с использованием современных методов молекулярно-генетической диагностики, включая МПС, определен нозологический спектр данной группы заболеваний, разработаны алгоритмы их дифференциальной диагностики.

Ценность для науки и практики диссертационной работы

Полученные автором данные о нозологической структуре АРА, их фенотипическом полиморфизме (в том числе описание редких форм), выявленных использованием новейших методов ДНК-диагностики, имеют важное практическое значение и могут быть использованы в работе врачей-неврологов и клинических генетиков. Показана значимость использования широкого спектра обследований (электромиография, МРТ головного мозга в различных режимах, ряд биохимических маркеров). Продемонстрировано, что использование методов МПС в дифференциальной диагностике АРА позволяет установить окончательный молекулярный диагноз в 40% случаев, что соответствует мировым данным.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация построена по классическому плану и состоит из следующих разделов: оглавление, введение, обзор литературы, материалы,

методология и методы исследования, результаты исследования, обсуждение, выводы и практические рекомендации, список литературы, приложения.

Введение обосновывает актуальность, цель и задачи исследования, научную новизну и практическую значимость.

Первая глава посвящена обзору современной литературы по исследуемой теме. В этой главе автор продемонстрировал глубокие знания предмета изучения, подробно освещены основные аспекты изучения АРА отечественными и зарубежными исследователями.

Во второй главе представлены данные о методологии и объеме проведенных исследований. Автором сформирована достаточная группа пациентов с прогрессирующими атаксиями дегенеративного генеза, подробно описаны применяемые в работе клинические шкалы и молекулярно-генетические методы.

В третьей главе представлены собственные результаты исследования. Убедительно доказано, что АРА является гетерогенной группой заболеваний, притом наиболее частыми формами в российских семьях являются митохондриальные атаксии с ядерным типом наследования (болезнь Фридрейха и *POLG*-ассоциированные атаксии), а также атаксии с нарушением репарации ДНК. Продемонстрированы особенности атаксии-телеангиэктазии у пациентов взрослого возраста (в отличие от ранних детских форм) — отсутствие телеангиэктазий и признаков иммунодефицита. Показано, что среди пациентов с фенотипом спастической атаксии выявляются мутации в «классических» генах наследственных спастических параплегий, что доказывает их патофизиологическое сходство. Необходимо отметить, что данная глава богато иллюстрирована описаниями клинических случаев редких форм АРА, что представляет значительный интерес.

Четвертая глава посвящена обсуждению полученных результатов и их сопоставлению с результатами других исследований.

Выводы и практические рекомендации логичны и вытекают из полученных результатов исследования.

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

Сведения о полноте опубликованных результатов

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 7 публикаций в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Нужного Е.П. соответствует основным положениям диссертации, в нем отражены актуальность темы, цель и задачи исследования, научная новизна, основные результаты, а также выводы и практические рекомендации.

Замечания

Принципиальных замечаний к работе не имеется, отмечаются единичные стилистические и грамматические ошибки, не снижающие качества работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Нужного Евгения Петровича «Клинико-генетическая характеристика аутосомно-рецессивных атаксий у пациентов взрослого возраста», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни, выполненная под руководством д.м.н., профессора, члена-корреспондента РАН Иллариошкина С.Н., является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – совершенствование способов диагностики аутосомно-рецессивных атаксий, что имеет важное значение для неврологии.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Нужного Евгения Петровича полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (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), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Нужный Евгений Петрович заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник,

заведующий кафедрой неврологии ФУВ

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных

_____ Котов С.В.

_____ Котов С.В.

ПОДПИСА
ЗАВЕРЯ
Ю УЧ.
Д.М.М.М.



Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2. тел.: 8-495-681-55-85, e-mail: moniki@monikiweb.ru

www.monikiweb.ru

« 01 » исебря 2019 г.