

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Директор ФГБНУ НЦН,

академик РАН



\_\_\_\_\_  
Л. ПИРАДОВ

\_\_\_\_\_  
2017 г.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии»**

Диссертация «Первичная дистония с ранним началом: клинико-генетические сопоставления и частота форм в российской популяции» выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии» в 5 неврологическом отделении.

В период подготовки диссертации соискатель Краснов Максим Юрьевич обучался в очной аспирантуре в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

В 2011 г. окончил лечебный факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «лечебное дело». С 2011 по 2013 год обучался в ординатуре Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» по специальности «нервные болезни».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2015 году в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

## **Научный руководитель:**

**Тимербаева София Леонидовна**, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клинических исследований Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии».

### **По итогам обсуждения принято следующее заключение:**

**Актуальность темы** обусловлена социальной-экономической значимостью дистонии в силу ее распространенности, и клиническим полиморфизмом встречающихся форм. Проявления болезни существенно влияют на качество жизни: от 25% до 50% пациентов страдают депрессий, боль является одной из ключевых жалоб у 67-75% пациентов.

По этиологии заболевания разделяют первичную и вторичную формы дистонии. Случаи первичной дистонии могут быть как спорадическими, так и наследственно обусловленными. По возрасту дебюта заболевания принято выделять раннюю дистонию (дебют до 40 лет), обыкновенно начинающуюся с конечностей и в дальнейшем распространяющуюся на другие анатомические области (генерализация). Поздняя дистония характеризуется первоначальным вовлечением краниоцервикальной области или рук и анатомически редко выходит за рамки локальной или сегментарной формы. Среди фокальных форм наиболее распространена цервикальная дистония, в основе которой лежат устойчивые насильственные сокращения мышц шеи, приводящие к болезненным и инвалидизирующим спазмам и патологическим позам головы и шеи. Патогенетические механизмы дистонии остаются не вполне ясными и сегодня, однако не вызывает сомнения ее мультифакториальная природа, ведущую роль в которой играет генетическая предрасположенность, проявляющаяся в условиях воздействия экзогенных факторов. К настоящему моменту описано более 20 форм наследственной первичной дистонии. Подавляющее большинство случаев наследственной дистонии с ранним (до 40 лет) началом обусловлено мутациями в генах DYT1 и DYT6.

DYT1 - генерализованная дистония с ранним началом, - представляет собой наиболее частую форму первичной наследственной дистонии. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и в большинстве случаев дебютирует в раннем возрасте. Несмотря на наличие общих закономерностей, фенотипический спектр мутации DYT1 широк и включает не только фокальные и генерализованные формы, но и формы, манифестирующие изолированным тремором.

DYT6 - дистония «смешанного» типа с началом в юношеском возрасте, - по разным оценкам составляет от 1% до 25% всех случаев первичной наследственной дистонии с началом в раннем возрасте. Как и DYT1, форма DYT6 наследуется аутосомно-доминантно. На сегодняшний день описано более 60 мутаций, которые могут затрагивать все три экзона гена. Четкая корреляция генотип-фенотип до настоящего времени не описана.

Дофа-чувствительная дистония (синдром Сегавы), также известная как дистония DYT5/DYT14, наследуется по аутосомно-доминантному типу. Клиническая и генетическая гетерогенность дофа-чувствительной дистонии делает диагностику этой нозологии непростой неврологической задачей, хотя общепринятое сегодня определение ДЧД как синдрома избирательной нигростриарной недостаточности дофамина в связи с наследственными дефектами его метаболизма позволяет объединить все типичные и атипичные случаи.

Все вышеизложенное послужило основанием для выполнения данной работы.

**Связь темы с планом научных исследований центра:** диссертационная работа Краснова М.Ю. выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБНУ НЦН в рамках темы научно-исследовательских работ №01201054151.

**Конкретное участие автора в получении результатов:** автору принадлежит определяющая роль в постановке цели и задач, обосновании основных положений, формулировании выводов и практических рекомендаций. Проведен сбор анамнеза, подробный неврологический осмотр пациентов, оценка по клиническим шкалам. Самостоятельно осваивалось и проводилось выполнение методики ботулинотерапии, в том числе под ЭМГ-контролем. Самостоятельно проведена последующая обработка и статистический анализ полученных данных. Автором проанализировано 13 отечественных и 156 зарубежных источников литературы, подготовлены публикации по теме диссертационной работы.

**Степень достоверности результатов приведенных исследований:** достоверность полученных результатов определяется количеством наблюдений, постановкой цели и задач, критериями включения пациентов в исследование, использованием в работе современных методов обследования, применением статистического анализа, адекватного задачам исследования.

**Научная новизна полученных результатов:** впервые в российской популяции было проведено комплексное клинико-генетическое исследование разнообразия фенотипических проявлений дистоний DYT1, DYT6 и дофаминчувствительной дистонии. Впервые на отобранной когорте пациентов были сопоставлены возможные корреляция генотип-фенотип. Представлена оценка степени взаимосвязи клинических проявлений дистонии с возрастом дебюта заболевания, его длительностью и поло-возрастными характеристиками пациентов. 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.

**Практическая значимость:** Показана высокая степень вероятности наследственно отягощенной формы идиопатической дистонии в случаях с ранним дебютом заболевания и генерализованными дистоническими гиперкинезами. 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.

**Ценность научных работ соискателя:** результаты, полученные автором настоящей диссертационной работы, позволяют расширить представления о клиническом полиморфизме наследственных форм дистонии, оценить степень тяжести заболевания и степень функциональной дезадаптации от возраста дебюта, длительности заболевания и степени генерализации, что также коррелирует с наследственной отягощенностью.

**Сведения о полноте изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем:** по теме диссертации опубликовано 10 работ общим объемом 2,8 печатных листов, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ для размещения научных публикаций. Основные положения диссертационного исследования достаточно полно представлены в нижеуказанных публикациях.

Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки РФ:

1. Краснов М.Ю., Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н. Генетика наследственных форм дистонии // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. - 2013. - Т. 7. - № 2. С. 55-62.
2. Краснов М.Ю., Тимербаева С.Л., Абрамычева Н.Ю., Степанова М.С., Шпилюкова Ю.А, Ершова М.В., Иллариошкин С.Н. DYT6-форма идиопатической дистонии: обзор литературы и собственное наблюдение // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. - 2016. - Т. 10. - № 2. С. 52-56.
3. Краснов М.Ю., Абрамычева Н.Ю., Ветчинова А.С., Тимербаева С.Л., Семенова О.В. Клинический и молекулярно-генетический полиморфизм дофа-чувствительной дистонии // *Неврология и Нейрохирургия. Восточная Европа*. - 2016. - Т. 6. - № 4. С.468-477.

**Соответствие содержания диссертации специальности, по которой она рекомендована к защите:** материалы диссертационной работы отвечают требованиям соответствия избранной специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Диссертационная работа **Краснова Максима Юрьевича «Первичная дистония с ранним началом: клинико-генетические сопоставления и частота форм в российской популяции»** рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

Заключение принято на расширенном заседании научных сотрудников первого, второго, третьего, пятого, шестого неврологических отделений, научно-консультативного отделения, отделения лучевой диагностики, научно-координационного отдела, лаборатории кардионеврологии, ультразвуковой диагностики, лаборатории клинической нейрофизиологии, лаборатории патологической анатомии, лаборатории гемореологии и нейроиммунологии

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии».

На заседании присутствовало 49 человек. Результаты голосования по принятию заключения: «за» - 49 человек, «против» - нет, «воздержались» - нет.

Председатель заседания  
Руководитель 2 неврологического отделения,  
д.м.н., профессор

М.Ю. Максимова

Подпись д.м.н., профессора М. Ю. Максимов  
«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь ФГБНУ НЦН,  
кандидат медицинских наук

А.Н. Евдокименко

