

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
кафедры неврологии государственного бюджетного образовательного
учреждения дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия последипломного образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Фёдоровой Наталии Владимировны
на диссертационную работу Селивёрстова Юрия Александровича
«Клинико-нейровизуализационный анализ функциональных изменений
головного мозга при болезни Гентингтона»,
представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских
наук по специальности «14.01.11 – нервные болезни»

Актуальность темы диссертации

Болезнь Гентингтона является так называемым «модельным» нейродегенеративным заболеванием в силу ряда особенностей: оно характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, практически полной пенетрантностью мутантного гена, наличием в клинической картине периода асимптомного носительства мутации и следующего за ним периода клинических проявлений заболевания. При этом внедрённые в рутинную клиническую практику методы генетического тестирования обеспечили возможность формирования уникальной группы пациентов, находящихся в латентной стадии нейродегенеративного процесса – асимптомных носителей мутантного гена, что создаёт предпосылки для более глубокого изучения естественного течения нейродегенеративного процесса.

Мировые данные по распространённости болезни Гентингтона позволяют отнести это заболевание к орфанным. Вместе с тем, есть основания полагать, что имеющиеся эпидемиологические данные могут быть недооценёнными, что особенно актуально для России, где эпидемиологические исследования этого заболевания в рамках страны

никогда не проводились. При этом, в силу особенностей клинических проявлений болезни Гентингтона (разнообразные психические нарушения, тяжёлые двигательные расстройства, постуральные нарушения) и отсутствия на сегодняшний день этиологического и патогенетического лечения, это заболевание является тяжёлым бременем как для семьи, так и для общества в целом. Тем не менее, в последние годы активно разрабатываются принципиально новые подходы к лечению болезни Гентингтона, позволяющие замедлить или остановить прогрессирование патологического процесса. В связи с этим возникает необходимость в поиске надёжных и чувствительных биомаркеров нейродегенерации при болезни Гентингтона, которые могут использоваться как потенциальные конечные точки эффективности проводимого патогенетического лечения. Использование различных нейровизуализационных методов исследования уже позволило выделить целый ряд структурно-функциональных различий головного мозга асимптомных и симптомных носителей мутации заболевания в сравнении со здоровыми субъектами. Одной из методик магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющей оценить функциональные аспекты деятельности головного мозга, является функциональная МРТ покоя. Она основана на регистрации спонтанных колебаний BOLD-ответа в состоянии покоя, что позволяет оценить базальную активность в различных нейрональных сетях, в том числе так называемой сети пассивного режима работы головного мозга, которая является одной из наиболее стабильно регистрирующихся сетей покоя. Считается, что её деятельность связана с интеграцией когнитивных и эмоциональных процессов, а также со спонтанной мыслительной активностью – т.е. с функциями, в значительной мере нарушающимися при болезни Гентингтона. В настоящее время интерес к изучению сетей покоя при этом заболевании непрерывно растёт, однако большинство исследователей оценивают заранее выбранные зоны интереса в головном мозге (на основании какой-либо исходной гипотезы), уделяя меньше внимания анализу спонтанной нейрональной активности в пределах

головного мозга и его сетей покоя в целом. В Российской Федерации работы по функциональной МРТ покоя при болезни Гентингтона отсутствуют, что подчёркивает актуальность проведённого исследования.

Цель диссертационной работы была сформулирована следующим образом: провести клинико-нейровизуализационный анализ функциональных изменений головного мозга при болезни Гентингтона на различных её стадиях (от латентной до развёрнутой) и с учётом выраженности степени САГ-экспансии мутантного гена на основе использования функциональной МРТ покоя.

Достоверность и новизна результатов диссертационной работы не вызывают сомнений. В результате проведённого исследования получены новые данные, которые с помощью статистической обработки и применения современного комплекса математических методов позволили детально оценить функциональную перестройку головного мозга на различных этапах нейродегенеративного процесса при болезни Гентингтона. Впервые на российской популяции пациентов с этим заболеванием изучены особенности спонтанной активности головного мозга методом функциональной МРТ покоя. Выявлен ряд клинико-нейровизуализационных коррелятов, оценен асимметричный характер нейродегенеративного процесса как у асимптомных, так и симптомных носителей мутации болезни Гентингтона.

Научная и практическая значимость работы

Метод функциональной МРТ покоя позволил выявить особенности сложной функциональной церебральной реорганизации на различных стадиях болезни Гентингтона и взаимосвязи выявленных изменений с клиническими особенностями заболевания. Показано, что изменения нейрональной активности в пределах сети пассивного режима работы головного мозга при болезни Гентингтона взаимосвязаны с клиническими характеристиками заболевания и могут служить нейровизуализационными коррелятами нарушений зрительно-пространственных функций, аффективной сферы, памяти, планирования и контроля двигательных актов

как на стадии асимптомного носительства мутации, так и лиц с клиническими проявлениями заболевания. Выявлены корреляционные связи между значениями клинических шкал, характеризующих тяжесть двигательных нарушений и ограничениями функциональной активности. Подтверждены данные о том, что даже при так называемом асимптомном носительстве мутации болезни Гентингтона у таких лиц могут отмечаться неспецифические двигательные нарушения и изменения в психоэмоциональной сфере, что сопровождается повышением спонтанной активности в области правого предклинья и покрышечной части правой нижней лобной извилины при проведении функциональной МРТ покоя.

Полученные в работе данные позволяют рассматривать фМРТп как ценный нейровизуализационный метод, позволяющий объективизировать течение нейродегенеративного процесса при динамическом наблюдении за пациентами с болезнью Гентингтона, что создаёт предпосылки для использования соответствующих показателей в качестве биомаркеров заболевания.

Оценка содержания диссертации, её завершенности, замечания по оформлению

Диссертация построена по классическому типу, изложена на 130 страницах машинописного текста, содержит 26 таблиц и иллюстрирована 20 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных лиц и методов исследования, главы собственных результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, приложения и указателя литературы. Библиографический указатель содержит 183 источника литературы, из которых 24 отечественных, 159 иностранных и 18 собственных публикаций автора.

В литературном обзоре достаточно полно приведены результаты исследований, полученные зарубежными авторами; указано, что работы с использованием метода функциональной МРТ покоя в России не проводились. Подробно проанализированы возможности функциональной

МРТ покоя с целью прижизненной оценки нейродегенеративного процесса при болезни Гентингтона. Обзор отражает достаточную осведомлённость диссертанта в вопросах изучаемой проблемы.

Во второй главе приводится описание обследованных лиц и методов исследования, а также дизайн всей исследовательской работы. Проанализированы данные обследования 45 человек, в том числе 30 носителей мутантного гена болезни Гентингтона (17 симптомных и 13 асимптомных носителей мутации), а также 15 здоровых добровольцев. Для носителей мутации рассчитывались балл отягощённости заболеванием, а для асимптомных – и ориентировочный возраст начала двигательных проявлений болезни. Используются следующие методы исследования:

- шкала UHDRS, включая раздел по оценке двигательных нарушений, балл общей функциональной способности, функциональный балл, результаты теста на сопоставление символов и цифр и теста на беглость речи в рамках одной категории (животные);
- шкала HADS-SIS;
- генетическое тестирование;
- функциональная МРТ покоя головного мозга.

Полученные данные подверглись статистической обработке.

В третьей и четвёртой главах проводится анализ полученных данных и их обсуждение.

В результате исследования установлено:

1. У лиц с «асимптомным» носительством мутантного гена *HTT* выявляются неспецифические двигательные нарушения (нарушение плавности следящих движений глазных яблок, увеличение латентности и замедление скорости саккад глаз, двигательное беспокойство языка и др.), а также субдепрессивные и другие минимальные аффективные расстройства, что сопровождается повышением спонтанной нейрональной активности в области правого предклинья и покрышечной части правой нижней лобной извилины.

2. У симптомных носителей мутации болезни Гентингтона определяется статистически значимая отрицательная корреляция между выраженностью двигательных (субшкала UHDRS-Motor) и функциональных (подшкалы TFC и UHDRS-Function) нарушений, что подтверждает большую роль двигательных нарушений в ограничении функциональной активности пациентов с болезнью Гентингтона.
3. По данным функциональной МРТ покоя, спонтанная нейрональная активность в пределах сети пассивного режима работы головного мозга при болезни Гентингтона у пациентов-правшей статистически значимо отличается по сравнению с группой здоровых добровольцев:
 - в клинической стадии болезни по сравнению с контролем имеет место снижение спонтанной нейрональной активности в области левого предклинья, средних отделов левой поясной извилины и правой парацентральной дольки, а также повышение спонтанной активности в области островка правого полушария большого мозга;
 - в клинической стадии по сравнению с «асимптомным» носительством мутации отмечается снижение спонтанной нейрональной активности в правом предклинье, средних и передних отделах левой поясной извилины, медиальных отделах левой верхней лобной извилины.
4. Изменения в спонтанной активности сети пассивного режима работы головного мозга при болезни Гентингтона имеют взаимосвязь с клиническими характеристиками заболевания и могут служить нейровизуализационными коррелятами нарушений зрительно-пространственных функций, эмоционального поведения, памяти, планирования и контроля двигательных актов, обработки и интеграции получаемой головным мозгом комплексной информации.

Настоящее исследование является первой в отечественной литературе работой по изучению функциональной перестройки головного мозга у носителей мутации болезни Гентингтона с помощью функциональной МРТ покоя.

Основные положения диссертации отражены в пяти выводах. Выводы базируются на собственных данных, а их обоснованность подтверждена результатами статистической обработки.

Таким образом, для решения поставленных задач автором осуществлён большой объём исследований и проведён тщательный анализ полученных данных.

В целом, использованные диссертантом методы исследования и анализа полученных результатов обоснованы и соответствуют целям и задачам работы.

Практические рекомендации формулируют возможности применения полученных результатов в реальной клинической деятельности.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 3 печатных работы в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ. Сделано 4 научных доклада.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Селивёрстова Ю.А. соответствует основным положениям диссертации; в нём отражены актуальность темы, научная новизна, практическая значимость, основные результаты и их обсуждение, выводы и практические рекомендации.

Замечания

Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Селивёрстова Ю.А. «Клинико-нейровизуализационный анализ функциональных изменений головного мозга при болезни Гентингтона» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи по поиску клинико-нейровизуализационных взаимосвязей и оценке функциональной

реорганизации головного мозга при нейродегенеративном процессе на разных этапах носительства мутации болезни Гентингтона, что имеет существенное значение для медицины.

Работа Селивёрстова Ю.А. по своей научной новизне, практической значимости, актуальности полученных результатов полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор Селивёрстов Юрий Александрович заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Фёдорова Наталия Владимировна
доктор медицинских наук,
профессор кафедры неврологии ГБОУ
ДПО «Российская медицинская
академия последипломного образования»
Министерства здравоохранения РФ
123995, Москва, Ба...
8-499-255-55-20
Natalia.Fedorova@l...

Даю согласие на сб...
персональных дан...

Подпись профессо...
ГБОУ ДПО РМАП...
доктора медицинс...
ЗАВЕРЯЮ
Учёный секретарь...
профессор

« 17 » 05



Handwritten blue ink marks and signatures on the right side of the page.