

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры неврологии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения РФ

Фёдоровой Наталии Владимировны

на диссертационную работу Юдиной Елизаветы Николаевны

**«Морфофункциональные изменения головного мозга при
болезни Гентингтона»,**

**представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук
по специальности «14.01.11 - нервные болезни»**

Актуальность темы выполненной работы

В последние годы болезнь Гентингтона рассматривается в качестве «модельной» формы для изучения нейродегенеративной и генетической патологии ЦНС, так как имеет аутосомно-доминантный характер наследования, поздний дебют при полной пенетрантности мутантного гена и абсолютную детерминированность болезни у носителей мутации. Многолетнее неуклонно прогрессирующее течение болезни Гентингтона с нарастающими двигательными расстройствами, постуральной нестабильностью; нередко с выраженными психотическими проявлениями; значительная инвалидизация пациентов; наличие группы риска среди членов семьи; а также отсутствие этиологического и патогенетического лечения накладывают огромный груз на всю семью больного, обуславливая социальную значимость данного заболевания. Болезнь Гентингтона находится в центре внимания исследователей также в связи с возможностью наблюдения за нейродегенеративным процессом на латентной доклинической стадии заболевания. В последние годы изучаются и разрабатываются принципиально новые экспериментальные подходы к лечению БГ, в том числе и различные методы инактивации мутантного гена или его продукта.

В настоящее время, несмотря на значительное внимание к проблеме выявления биомаркеров при болезни Гентингтона и множество предложенных для

этой цели весьма чувствительных техник, разнообразные новейшие методы нейровизуализации остаются ведущими с точки зрения объективизации нейродегенеративного процесса. Один из них – воксель-ориентированная морфометрия. Метод воксель-ориентированной морфометрии – это методика специальной математической обработки МРТ-изображений, основной целью которого является выявление изменений объёмов серого и/или белого вещества головного мозга, с помощью которого можно проводить корреляционный анализ между объёмом головного мозга и определёнными клиническими признаками нейродегенеративного заболевания. Воксель-ориентированная морфометрия хорошо зарекомендовала себя как в срезовых, так и в продолженных исследованиях: атрофический процесс при болезни Гентингтона может быть визуализирован за много лет до клинического дебюта заболевания. Тем не менее, воксель-ориентированная морфометрия очень часто используется в комплексе с другими методами нейровизуализации или нейрофизиологическими методами для выявления более широких анатомо-функциональных характеристик и сопоставления полученных данных. Несмотря на то, что классические нейрофизиологические изменения подробно описаны при болезни Гентингтона, корреляции между показателями когнитивных вызванных потенциалов и атрофическими ВОМ-изменениями головного мозга чётко не установлены. Таким образом, существует необходимость дальнейших исследований в области валидации нейровизуализационных и нейрофизиологических биомаркёров нейродегенеративного процесса при болезни Гентингтона.

Цель диссертационной работы была сформулирована следующим образом: провести оценку изменений головного мозга у носителей гена болезни Гентингтона на разных этапах нейродегенеративного процесса методами когнитивных вызванных потенциалов Р300 и воксель-ориентированной морфометрии, а также определение взаимосвязи между выявленными изменениями и клиническими характеристиками заболевания.

Достоверность и новизна результатов работы не вызывают сомнений. В результате проведенного исследования получены новые данные, которые с помощью статистической обработки и применения современного комплекса математических методов позволили детально оценить динамику различных

нейродинамических процессов при развитии нейродегенеративного процесса у носителей мутантного гена БГ.

Впервые на российской популяции изучены особенности распространения атрофии серого вещества головного мозга у носителей гена НТТ на разных стадиях нейродегенеративного процесса (доклинической, латентной, развёрнутой клинической) методом воксель-ориентированной морфометрии. Выявлены отделы головного мозга, объём которых коррелирует с различными клиническими признаками, а также с нейрофизиологическими показателями – латентностью Р300 когнитивных вызванных потенциалов. Оценена асимметрия нейродегенеративного процесса при болезни Гентингтона, показана топография прогрессирования нейродегенеративного процесса при динамическом наблюдении.

Научная и практическая значимость работы

Метод воксель-ориентированной морфометрии позволяет объективизировать прогрессирование нейродегенеративного процесса при динамическом наблюдении за пациентами с болезнью Гентингтона, что создаёт предпосылки для использования количественных морфометрических показателей в качестве биомаркёров заболевания. Комбинация воксель-ориентированной морфометрии и когнитивных вызванных потенциалов Р300 имеет высокий потенциал для ранней прижизненной диагностики доклинической стадии нейродегенеративного процесса у носителей мутантного гена НТТ. Это может помочь в формировании групп «высокого риска» с целью реализации специальных программ наблюдения и осуществления в будущем стратегии превентивной терапии.

Результаты, полученные автором настоящей диссертационной работы, позволят разработать подходы к прижизненному мониторингу нейродегенеративного процесса при болезни Гентингтона, что необходимо для оценки эффективности проводимой терапии.

Объем и структура диссертации

Диссертация построена по классическому типу, изложена на 107 листах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы из 151 источника (19 отечественных и 132 зарубежных авторов), иллюстрирована 25 рисунками и 22 таблицами.

В литературном обзоре достаточно полно приведены результаты исследований, полученные отечественными и зарубежными авторами. Подробно проанализирована возможность прижизненного мониторинга течения нейродегенеративного процесса с помощью воксель-ориентированной морфометрии и нейрофизиологических методов. Обзор отражает достаточную осведомленность диссертанта в вопросах изучаемой проблемы.

Во второй главе приводится описание обследованных лиц и методов исследования, дизайн исследования. Обследовано 24 пациента, 11 доклинических носителей мутантного гена HTT и 35 клинически здоровых людей.

Использованы следующие методы исследования:

- оценка двигательной системы по шкале UHDRS;
- оценка когнитивных функций по шкале MoCa;
- оценка функциональной активности;
- генетическое тестирование;
- исследование когнитивных функций с помощью когнитивных вызванных потенциалов;
- МРТ головного мозга и ВОМ.

Полученные данные подверглись статистической обработке.

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

В результате исследования установлено:

- На доклинической стадии болезни Гентингтона при исследовании когнитивных вызванных потенциалов выявлено статистически значимое увеличение латентности P300 по сравнению со здоровыми людьми того же возраста, что делает результаты исследования клинически важными.
- Обнаружено значимое снижение объёма серого вещества головного мозга как в группе манифестных больных с болезнью Гентингтона, так и в группе доклинических носителей мутантного гена HTT.
- У больных с болезнью Гентингтона выявлены определённые локальные изменения головного мозга, включающие:
 - атрофию серого вещества в стриатуме с двух сторон,
 - атрофию структур, образующих подкорково-таламо-корковые пути,

- атрофию серого вещества в средней лобной извилине и хвостатом ядре.
- У доклинических носителей мутантного гена НТТ обнаружена локальная атрофия скорлупы и островка.
- В обеих группах атрофия была больше выражена в доминантном (для правой) левом полушарии.
- Количество ЦАГ-повторов, отражающих тяжесть заболевания, у больных болезнью Гентингтона и доклинических носителей мутантного гена НТТ коррелировало с выраженностью атрофии общего объёма серого вещества и выраженностью атрофии хвостатого ядра и скорлупы с двух сторон.
- Степень выраженности когнитивных нарушений у больных болезнью Гентингтона коррелировала с атрофией коры лобных, височных долей и лимбической системы, а двигательных нарушений – с атрофией лобных извилин.

Настоящее исследование является первой в отечественной литературе работой по изучению структурных изменений головного мозга у пациентов БГ и доклинических носителей мутантного гена НТТ с помощью ВМ.

Основные положения диссертации отражены в пяти выводах. Выводы базируются на собственных данных, 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 цели и задачам работы.

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

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 3 печатных работы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК. Сделано три научных доклада.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Юдиной Е.Н. соответствует основным положениям диссертации, в нем отражены актуальность темы, научная новизна, практическая значимость, основные результаты и их обсуждение, выводы и практические рекомендации.

Замечания. Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Диссертация Юдиной Е.Н. «Морфофункциональные изменения головного мозга при болезни Гентингтона» является законченным научно-квалификационным исследованием, выполненным под руководством д.м.н., проф. С.Н. Иллариошкина и научного консультанта к.м.н. Р.Н. Коновалова. Совокупность сделанных и достоверно обоснованных автором научных положений, выводов и практических рекомендаций можно квалифицировать как новое важное решение актуальной задачи медицинской науки – поиск надёжных биомаркёров патологического процесса при нейродегенеративных заболеваниях (в частности, при болезни Гентингтона).

Работа Юдиной Е.Н. по своей научной новизне, практической значимости, актуальности полученных результатов полностью удовлетворяет всем требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,

профессор кафедры неврологии ГБОУ

ДПО «Российская медицинская

академия последипломного образования»

Министерства здравоохранения РФ

123

Н.В. Федорова