

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой неврологии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ

Голубева Валерия Леонидовича

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

Болезнь Гентингтона (БГ) – наследственное нейродегенеративное заболевание ЦНС, которое относительно хорошо изучено с клинической и генетической точек зрения. Неуклонно прогрессирующее течение и дезадаптирующее проявления заболевания делают диагноз БГ равнозначным врачебному «приговору». В связи с аутосомно-доминантным типом наследования и 100% пенетрантностью мутантного гена, а также его детерминированности у носителей, риск заболеть болезнью Гентингтона становится реальной угрозой для членов семьи больного. Поэтому вопрос прогноза появления заболевания у других членов семьи и наблюдения за латентными стадиями нейродегенеративного процесса у доклинических носителей мутантного гена приобретает особую актуальность.

Появление нового метода нейровизуализации - воксель-ориентированной морфометрии (ВОМ) – даёт возможность прижизненной морфологической характеристики патологического процесса в мозге при БГ. Из всех методов клинической и инструментальной диагностики, ВОМ является самым перспективным в плане разработки надёжных биомаркёров течения процесса при БГ, что важно для оценки терапевтического воздействия в будущих лекарственных исследованиях. Все это обуславливает необходимость дальнейших исследований в области валидации нейровизуализационных (как и нейрофизиологических)

биомаркёров нейродегенеративного процесса при БГ. Поэтому актуальность предпринятого исследования не вызывает никаких сомнений.

Целью диссертационной работы является оценка изменений головного мозга у носителей гена БГ на разных этапах нейродегенеративного процесса методами ВОМ и когнитивных вызванных потенциалов Р300, а также оценка взаимосвязи между выявленными изменениями и клиническими характеристиками заболевания.

Достоверность и новизна результатов работы

Заявленная в начале работе цель достигнута благодаря адекватной методологии научного исследования. В результате проведенного изучения получены новые данные, которые с помощью статистической обработки и применения современного комплекса математических методов, позволили детально оценить динамику нейродегенеративного процесса у носителей (как доклинических, так и с развёрнутой клиникой болезни) мутантного гена БГ.

Впервые на российской популяции изучены особенности топографии атрофии серого вещества головного мозга у носителей мутантного гена НТТ на разных стадиях нейродегенеративного процесса методом ВОМ, выявлена регрессионная взаимосвязь объёма некоторых структур с различными клиническими признаками, а также с нейрофизиологическими показателями –латентностью когнитивных вызванных потенциалов Р300. Дана оценка асимметрии нейродегенеративного процесса при болезни Гентингтона. Показана топография прогрессирования нейродегенеративного процесса в мозге при динамическом наблюдении.

Научная и практическая значимость работы

Проведенными исследованиями подтверждена возможность метода воксель-ориентированной морфометрии производить тонкую оценку распространения и прогрессирования нейродегенеративного процесса при БГ, что может использоваться в качестве надёжного биомаркёра заболевания.

Показано, что совместное применение воксель-ориентированной морфометрии и когнитивных вызванных потенциалов Р300 позволяет более полно охарактеризовать патологический процесс в головном мозге, что особенно важно в случае доклинических носителей мутантного гена НТТ, и более точно прогнозировать появление развёрнутой клинической картины БГ.

Результаты, полученные автором настоящей работы, открывают возможность прижизненного мониторинга дегенеративного процесса при болезни Гентингтона, что абсолютно необходимо для контроля за течением заболевания и оценки эффективности проводимой терапии.

Объем и структура диссертации

Диссертация построена по классическому типу, изложена на 106 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 обзоре литературы достаточно полно приведены и проанализированы современные представления о различных аспектах болезни Гентингтона, полученные отечественными и зарубежными авторами. Подробно охарактеризовано применение воксель-ориентированной морфометрии и нейрофизиологических методов при БГ. В обзоре литературы автор продемонстрировала хорошее знание изучаемой проблемы и обосновала необходимость и актуальность предпринятого исследования.

Вторая глава посвящена характеристике больных, методов исследования и его дизайну. Было обследовано 24 пациента, 11 доклинических носителей мутантного гена НТТ и 35 клинически здоровых людей в качестве контроля. Всего обследовано 70 человек.

Использованы следующие методы исследования: оценка двигательной системы по шкале UHDRS; оценка когнитивных функций по шкале Моса; оценка функциональной активности; генетическое тестирование;

исследование когнитивных функций с помощью когнитивных вызванных потенциалов; МРТ головного мозга и ВОМ. Таким образом и объём проведенных исследований и их методическое оснащение вполне достаточны и адекватны для достижения заявленной цели и решения поставленных задач. Полученные данные были подвергнуты адекватной статистической обработке.

В третьей, четвертой и пятой главах приводятся результаты проведенных исследований, представлен анализ полученных данных и их обсуждение. Обсуждаются только статистически достоверные результаты. В результате исследования установлено, что уже на доклинической стадии дегенеративного при БГ процесса возможно зафиксировать атрофические изменения серого вещества головного мозга. Выявлено, что атрофия затрагивает не только базальные ганглии, но и ряд корковых структур. Обнаружена асимметрия дегенеративного процесса в мозге. Доказано, что клинические характеристики заболевания коррелируют с атрофией определённых участков головного мозга и, следовательно, возможна динамическая оценка нейродегенеративного процесса при БГ с помощью ВОМ.

Работа завершается выводами и практическими рекомендациями, в которых отражена суть диссертации и её значение для клинической практики.

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

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

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 3 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. Важно отметить, что проведенное исследование обещает поставить ряд новых вопросов, важных для науки и практики. Например, есть ли корреляция между показателями степенью и локализацией атрофии мозговой ткани и клинической картиной психических нарушений при БГ? Другой интригующий вопрос заключается в том, способен ли метод ВОМ не только к групповому, но и индивидуальному анализу с диагностикой доклинической стадии болезни и уточнению её прогноза хотя бы у некоторых больных.

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 к.м.н. Р.Н. Коноваловым. Совокупность сделанных и достоверно обоснованных автором научных положений, выводов и практических рекомендаций можно квалифицировать как новое важное решение актуальной задачи медицинской науки – поиск биомаркёров нейродегенеративного процесса 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:

Заведующий кафедрой нервных болезней

ИПО П МГМУ им. И.М.Сеченова

Министерства здравоохранения Р

Д.м.н., проф.

В.Л. Голубев

119048 Москва, ул. Трубецкая 8, 400

Подпись профессора В.Л. Голубева

Сеченова

О.Н.Воскресенская.