

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук,
 ведущего научного сотрудника научно-консультативного отдела
 Федерального государственного бюджетного учреждения
 «Медико-генетический научный центр» Российской академии медицинских наук
 Руденской Галины Евгеньевны
 на диссертационную работу Мухаметовой Регины Ринатовны
 «Миотоническая дистрофия I типа в Республике Башкортостан:
 эпидемиологическая характеристика, клинко-инструментальная оценка церебральных
 проявлений», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
 по специальности «14.01.11 – нервные болезни»

Работа Р.Р.Мухаметовой посвящена изучению миотонической дистрофии 1-го типа (МД1) – «классической» МД. Такие характеристики болезни, как высокая частота (в среднем в мире это самая распространенная наследственная мышечная болезнь), доминантное наследование с высоким риском для потомства больных и бессимптомных носителей мутации, прогрессирующее, инвалидизирующее течение, многосистемное поражение, утяжеляющее клиническую картину и затрудняющее диагностику, отсутствие эффективного лечения и, вместе с тем, возможность генетической профилактики путем пренатальной/предимплантационной ДНК-диагностики обуславливают медико-социальную значимость. Максимально полное своевременное выявление, многопрофильное обследование и ведение больных, современное медико-генетическое консультирование (МГК) отягощенных семей являются насущной задачей. МД1 была и остается интересным и информативным научно-исследовательским объектом в неврологии и медицинской генетике, особенно в силу ее генетических особенностей: особый характер мутации – расширение нестабильной вставки ЦТГ-повторов в гене *DMPK* с феноменами антиципации и импринтинга, разносторонний (плейотропный) эффект мутаций, этно-географическая неравномерность их распространения с очагами накопления, как в Башкирии. Несмотря на многолетнюю историю изучения МД1 в мире и, в частности, в Башкирии, где эти работы ведутся довольно давно, с привлечением хорошо развитой в республике молекулярной генетики (ДНК-диагностика МД1 начата еще в 1995 г.), ряд важных аспектов не исследован или исследован неполно. Поэтому диссертационная работа Р.Р.Мухаметовой, решающая две взаимодополняющие группы задач – эпидемиологические, с созданием республиканского регистра МД1 и клинко-патогенетические (исследование церебральных симптомов МД1 и изучение качества жизни больных) – несомненно, является **актуальной**.

Научную новизну содержат оба раздела работы. В эпидемиологической части существенно скорректированы прежние данные о распространенности МД1 в Башкирии, вновь проведен сравнительный анализ для основных этнических групп, географических районов и территориальных «кустов», городского и сельского населения – с трактовкой выявленных различий (эффект основателя и др.). Создан современный автоматизированный регистр МД1, содержащий клинико-генетические данные обо всех зарегистрированных больных и семьях и доступный в сети различным специалистам, участвующим в медико-социальном обслуживании больных, а также научным работникам; показаны преимущества регистра по сравнению с математическим моделированием для эпидемиологических исследований. В клинической части получены новые данные о взаимосвязи показателей надсегментарного вегетативного обеспечения с реактивностью церебрального артериального русла, вкладе венозной дисфункции, деталях расстройств сна и бодрствования у больных, морфологических изменениях головного мозга при нейровизуализации. Наконец, саму постановку вопроса о качестве жизни больных с хронической наследственной нервно-мышечной болезнью (в данном случае МД1) и выявление основных факторов, определяющих качество жизни, для нашей неврологической науки и практического здравоохранения являются относительно новыми, хотя в мире этой современной проблеме посвящено множество исследований. Объем материала обоих разделов, полнота сбора эпидемиологических сведений из разных источников (экспедиции, отчеты неврологов и др.), современные нейропсихологические и инструментальные исследования, использованные для оценки церебральных функций, адекватные методы статической обработки обеспечивают *достоверность* полученных данных и выводов. Хотя работа посвящена МД1 в Башкирии, ее *научная ценность* имеет более широкое значение. Это относится не только к новым сведениям о механизмах церебральной дисфункции и качестве жизни больных, но и к популяционному разделу, результаты которого вносят вклад в копилку мировых данных о генетической эпидемиологии МД1. С точки зрения *практической значимости* разработанный и реально работающий регистр чрезвычайно важен не только для здравоохранения республики, но может служить примером создания подобных регистров отдельных нозологий или групп болезней, например, нервно-мышечных, в других регионах. Это нечастый пример взаимодействия на основе регистра неврологов, клинических и молекулярных генетиков и других специалистов, вовлеченных в разностороннюю помощь больным и семьям. К сожалению, такие регистры в стране единичны (автор приводит примеры): даже проведенные в том или

ином регионе эпидемиологические исследования чаще заканчиваются рекомендацией создания регистра, чем его реальной организацией. Надо сказать, что это сложная работа, для которой не всегда есть финансовые, кадровые и прочие возможности. Наконец, данные о многообразных церебральных проявлениях, которым обычно не уделяется достаточного внимания и на диагностическом этапе, и в процессе ведения больных, призваны ориентировать практических врачей на эти симптомы, их связь с основным заболеванием, возможности коррекции, а также на внимание к ним в процессе обучения и повышения квалификации врачей.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена хорошим литературным языком по классической схеме на 140 страницах машинописи, иллюстрирована 23 рисунками, содержит 16 таблиц, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух разных по объему глав, посвященных результатам собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Указатель литературы включает 285 источников: 60 отечественных, 217 иностранных источников и 8 собственных публикаций.

Во **введении** изложены цель, задачи, новизна, практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту и т.п. Цель, обозначенную как «оптимизация диагностики и улучшение качества жизни пациентов с МД в Республике Башкортостан на основании результатов клинико-эпидемиологического исследования», можно было сформулировать шире: как уже отмечено, полученные данные не исчерпываются значением для республики. В пункте «практическая значимость» (с.8) указано, что данные о распространенности позволяют оценить потребность в МГК, но их значение тоже шире: для организации лечебно-диагностической помощи и социального обеспечения больных (созданный регистр предусматривает этот аспект). В разделе «научная новизна» (и ряде других разделов) неудачна формулировка «увеличение распространенности»: понятно, что речь идет не о росте заболеваемости, а о скорректированной цифре в связи с более полным выявлением, на что и указывает автор (в выводах этой неточности нет).

Обзор литературы в соответствии с задачами работы включает две части: эпидемиологическую и клиническую. Следует отметить высокую долю использованных работ последних лет – вплоть до 2014 г. В первом разделе обзора подробно отражены общемировые и российские данные об эпидемиологии МД1, суммированы сведения о существующих в мире крупнейших регистрах. Здесь можно было остановиться на методах эпидемиологических исследований. Есть два основных методических подхода: обзорный – однократное обследование популяции и оценка

отягощенности на момент обследования и основанный на данных регистров (как в данном случае), обычно обеспечивающий более полное выявление. Разные методы наряду с объемами выборок могут вносить вклад в межпопуляционные различия наряду с объективными причинами (частота мутаций). Еще один возможный источник различий: при проведении ДНК-диагностики МД1 в семьях некоторые исследователи включают в расчет отягощенности бессимптомных носителей мутации (неполная пенетрантность при МД1 хорошо известна), другие – только клинические случаи. Автор не цитирует популяционные исследования МГНЦ РАМН, проведенные в сотрудничестве с Уфимским научным центром РАН в 8 районах Башкирии в 2005–2008 гг., где МД1 изучалась в числе других моногенных болезней, но эти результаты частично включены в цитируемые данные И. М. Хидиятовой, участвовавшей в этой работе. Небольшое замечание: отсутствие случаев МД1 в ряде популяционных российских исследований (у удмуртов, адыгейцев, в Тверской и Волгоградской областях) не говорит о нехарактерности болезни для регионов в целом (с.19): случаи МД1 не встретились из-за малочисленности выборки (обследованная популяция Тверской обл. составила всего 75 тыс. чел., адыгейцев – 60 тыс. чел.) или были пропущены; влияние таких факторов автор сама отмечает в начале обзора. Во второй части обзора рассматриваются церебральные симптомы МД1, методы их изучения и современные представления о патогенетических механизмах. Отдельный раздел суммирует немногочисленные исследования качества жизни больных МД1. Глава 2 «*Материалы и методы*» характеризует использованные методов: кратко указаны источники сведений о больных (на них можно было остановиться подробнее), описаны инструментальные методы исследования церебральных функций, методика оценки качества жизни, методы статистической обработки данных. Указаны критерии отбора в последовательные этапы работы, но собственно материал – количество и некоторые общие характеристики всей выборки и подгрупп, включенных в клинический раздел, а также контрольных групп – перенесен в разделы главы 4; количественная характеристики материала в главе 2 была бы целесообразна.

В главе 3 кратко охарактеризована история формирования населения республики, приведены нужные для работы статические данные о количестве населения, национальном составе, неравномерности расселения основных этнических групп, соотношении городских и сельских жителей и т.п.

Глава 4 «Результаты собственного исследования» состоит из двух частей.

Небольшой по объему раздел 4.1. «Эпидемиологическая характеристика миотонической дистрофии в Республике Башкортостан» решает поставленную задачу: определение распространенности МД1 в республике в целом, основных этнических группах,

районах, сельском и городском населении. Автор избежала погрешностей, встречающихся в некоторых эпидемиологических работах, основанных на регистрах или картотеках: исключены умершие и выехавшие из региона больные (но анализ группы умерших больных составляет важную часть клинического раздела). Общий показатель распространенности 6,53/100 тыс. чел. оказался выше, чем в предшествующих, причем недавних исследованиях. Даже по сравнению с данными статьи автора 2011 г. на материале регистра, за 3 года число больных выросло с 212 до 265, а показатель распространенности – с 5,2 до 6,5, причем особенно за счет башкир: с 7,2 до 11,1. Очевидно, и последние цифры не должны абсолютизироваться и будут меняться по разным причинам, хотя, наверное, до снижения заболеваемости, как в Квебеке, опыт которого упомянут, еще далеко. Регистр, одновременно являющийся и одной из целей, и методической основой данной работы, при всех его преимуществах, современной организации и объективности формируется разными людьми из разных источников и тоже будет совершенствоваться. Будучи завершенными по задачам диссертации, полученные данные оставляют возможности для изучения некоторых аспектов в дальнейшем. Представляется важным статистическое сравнение новых и прежних показателей – как собственных на разных этапах работы, так и особенно – данных других авторов, полученных разными методами (кроме моделирования, где такое сравнение проведено): результатов И.М.Хидиятовой по всей республике, экспедиционных данных МГНЦ по 8 районам и др. Также интересно было бы конкретизировать, что стоит за «улучшением выявления», которым автор объясняет рост показателей (при том, что в разделе 4 показана недостаточная осведомленность врачей на местах о МД1): более полные сведения из отдельных районов? новые источники информации, пополняющие регистр? включение в регистр бессимптомных случаев, выявленных при молекулярно-генетическом обследовании семей? другие причины? Такой анализ имел бы значение для оценки методологии популяционных исследований и организации работы регистров. В табл. 4 и 5 представлены количество больных и распространенность МД1 по районам в сельском и городском населении (из названия табл. 4 неясно, что речь идет только о сельском населении; в табл. 5 следовало бы указать, к каким районам принадлежат города районного подчинения: не всегда это можно определить по названиям). Данные о неравномерном распределении и накоплении в отдельных районах в целом согласуются с полученными ранее, но показатели скорректированы. Раздельное представление городского и сельского населения демонстрирует различия распространенности в этих двух группах, но отрывает города от их районов: полезной была бы и таблица

распространенности во всем населении районов. Различия показателей с «привязкой» к этническому составу для части районов и региональных «кустов» приведены в тексте. Обсуждая выявленные территориальные и этнические и другие различия, автор справедливо указывает на известные генетические и популяционные причины (частота мутации МД1, эффект основателя, дрейф генов, миграция), но упоминает и объяснения с которыми трудно согласиться: обусловленность распространенности у башкир более высокой рождаемостью в башкирских семьях; связь различий городских и сельских показателей с большей рождаемостью на селе (впрочем, в выводы эти необоснованные предположения не включены). Еще один заслуживающий расширения аспект – генеалогический, семейный. И в эпидемиологических данных, и в характеристике регистра приведено число больных, но не семей (что есть в статье 2011 г.). Известно, что всего 1-2 семьи с несколькими больными в небольшой популяции могут дать «всплеск» распространенности. Регистр, имеющий семейную направленность, дает возможность дополнить эпидемиологические данные семейными.

Разработанный автоматизированный регистр «Миотоническая дистрофия» описан в **разделе 4.2**. Цветные рисунки «окон» дают полное представление о его структуре и возможностях получения информации. Большинство больных не просто включены в регистр, что само по себе важно, а находятся под активным наблюдением. В связи с этим вопрос: как и чьими силами осуществляется активное наблюдение неврологических больных в МГК, на базе которой действует регистр? Там работают генетики-неврологи? Неврологи и другие клиницисты, активно ведущие больных, дистанционно вносят данные в регистр (если да, как это согласуется с анонимностью регистра)? Используются оба пути? Или речь идет только о наблюдении семьи для генетической профилактики? Наряду с 265 больными в регистр включены 143 вероятных носителя (как и за 3 года до этого); не вполне ясно, кто это, и почему их количество не меняется в ту или другую сторону. Все родственники группы риска? (но их, очевидно, больше). Какая доля регистра в целом охвачена ДНК-диагностикой (помимо группы, включенной в углубленное клиническое исследование, где молекулярное подтверждение было одним из критериев отбора). «Проведенная 111 индивидам ДНК-диагностики позволила подтвердить МД1 у 45». Кто эти 111 индивидов и кто остальные 66?

Основная часть гл. 4 посвящена клиническому анализу и различным параклиническим исследованиям, направленным на характеристику разных сторон церебральных расстройств при МД1 (Чувствуется, что этот раздел ближе и более интересен автору).

Раздел 4.3 дает общую клиническую характеристику 182 достаточно подробно обследованных больных. Интересен и необычен подход к анализу симптоматики,

ставящий во главу угла субъективные ощущения больных, индивидуальную значимость тех или иных симптомов – даже при наличии когнитивных и/или эмоциональных расстройств (табл. 6). Мы хорошо знаем, что не самые тяжелые симптомы порой воспринимаются больными особенно чувствительно, например, при МД1 у женщин это могут быть раннее изменение лица и облысение. Интересно было бы сравнить данные табл. 6 с объективным клиническим статусом, что частично сделано в виде примера, а также провести сравнение по полу. Важные данные этого раздела говорят о частых диагностических ошибках неврологов (ошибочный диагноз у половины направленных в МГК больных), а также о более широком спектре причин смерти, чем принято считать.

Раздел 4.4 посвящен нейропсихологическим и различным инструментальным исследованиям церебральных функций при МД1. Полученные данные убедительно свидетельствуют о важном вкладе их расстройств в клиническую картину и требуют от клиницистов большего внимания к этой стороне болезни. Проведены сравнения частоты и выраженности расстройств с давностью болезни и другими параметрами. Полученные данные помогают в дифференцированном подходе к ведению больного в зависимости от ведущих симптомов и их значимости, даже субъективной. Техническое замечание: в ряде таблиц не указано число обследованных, приходится искать его в тексте.

Раздел 4.5 посвящен комплексной оценке качества жизни больных МД1. Проблема качества жизни больных с различными хроническими болезнями – не просто «модная», а действительно значимая медико-социальная проблема, широко освещаемая за рубежом, тогда как в нашей литературе, а также клинической и медико-социальной практике ей уделяется недостаточно внимания. Помимо полученных конкретных данных по МД1 этот аспект работы диссертанта может служить примером для подобных исследований при другой патологии. Автор использовала один из информативных общих опросников, но ставит вопрос о необходимости разработки специфичных опросников.

В главе 5 четко суммируются и обсуждаются основные полученные данные.

Выводы и практические рекомендации полны и обоснованы. Возможно, в выводе 1 кроме средней распространенности можно было указать особо высокую распространенность у башкир, что подчеркнуло бы значимость вывода.

Сведения о полноте опубликованных научных трудов. Материалы диссертации полно представлены в 7 печатных работах, из них 4 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, апробированы на научных конференциях; создана автоматизированная база данных (свидетельство о государственной регистрации №2010620534).

Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации: в нем отражены актуальность, цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая

значимость работы, излагаются и обсуждаются основные результаты, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, приведены сведения об апробации и внедрении результатов список публикаций по теме диссертации.

Диссертация хорошо написана и оформлена, единственное замечание по оформлению – несоблюдение сокращений (особенно «миотоническая дистрофия», «МД», «МД1»).

Высказанные вопросы и замечания не носят принципиального характера и не снижают качества работы, достоверности и обоснованности выводов и рекомендаций. Соображения по дополнению эпидемиологической части являются рекомендациями при продолжении этого направления исследований, тогда как данная работа является завершённой.

Заключение

Диссертация Р.Р. Мухаметовой «Миотоническая дистрофия I типа в Республике Башкортостан: эпидемиологическая характеристика, клинико-инструментальная оценка церебральных проявлений» является научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи, имеющей существенное значение для совершенствования клинического, медико-генетического и социального обслуживания больных миотонической дистрофией. По своей актуальности, научной новизне, способу решения поставленных задач и практической значимости диссертация Мухаметовой Регины Ринатовны «Миотоническая дистрофия I типа в Республике Башкортостан: эпидемиологическая характеристика, клинико-инструментальная оценка церебральных проявлений» полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.13 г. №842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – «нервные болезни».

Официальный оппонент
доктор медицинских наук, ведущий
научно-консультативного отдела ФГ

Подпись д.м.н. Руденской Г.Е. заверя
Ученый секретарь ФГБУ
к.м.н.
14.11.14.