

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, руководителя неврологического отделения, заведующего кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Котова Сергея Викторовича 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 – наследственное аутосомно-доминантное нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, характеризующееся неуклонно прогрессирующим течением, 100 % пенетрантностью мутантного гена при CAG-экспансии в 40 и более повторов, наличием в клинической картине периода асимптомного носительства мутации, а также тяжёлыми и разнообразными клиническими проявлениями, значительно дезадаптирующими пациентов и снижающими качество жизни как самих больных, так и членов их семей.

Появление нового нейровизуализационного метода – функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) покоя – дало возможность прижизненной оценки функциональной активности головного мозга в состоянии относительного покоя, в том числе и при болезни Гентингтона. Сеть пассивного режима работы головного мозга является одной из наиболее стабильно определяемых у людей сетей покоя; она вовлечена, в первую

очередь, в процессы интеграции когнитивных и эмоциональных процессов, которые в значительной мере нарушаются по мере прогрессирования нейродегенеративного процесса при рассматриваемом заболевании.

Целью диссертационной работы являлось проведение клиническо-нейровизуализационного анализа функциональных изменений головного мозга при болезни Гентингтона на различных её стадиях (от латентной до развёрнутой) и с учётом выраженности степени CAG-экспансии мутантного гена на основе использования функциональной МРТ покоя. На сегодняшний день в мировой литературе немного работ посвящено анализу спонтанной нейрональной активности в пределах головного мозга в целом – чаще внимание уделяется исследованию тех или иных зон интереса. Это обуславливает необходимость дальнейших исследований в этом направлении, в том числе на российской популяции пациентов. Последнее приобретает особую актуальность в связи с тем, что в нашей стране работы по функциональной МРТ покоя при болезни Гентингтона и вовсе отсутствуют.

Достоверность и новизна результатов работы

Заявленная в начале работы цель достигнута благодаря должной методологии научного исследования. В результате проведённой работы получены новые данные, которые с помощью соответствующей статистической обработки позволили подробно изучить функциональную церебральную реорганизацию при болезни Гентингтона по мере прогрессирования нейродегенеративного процесса.

Настоящее исследование является первой в отечественной литературе работой по применению функциональной МРТ покоя с целью оценки особенностей функциональной реорганизации головного мозга при болезни Гентингтона на различных этапах нейродегенеративного процесса.

Впервые на российской популяции пациентов с болезнью Гентингтона (как у асимптомных, так и симптомных носителей мутации) проанализированы особенности спонтанной активности головного мозга с использованием функциональной МРТ покоя. Выявлены особенности сложной функциональной церебральной реорганизации на различных стадиях этого заболевания и взаимосвязи выявленных изменений с клиническими особенностями болезни. Показано, что изменения нейрональной активности в пределах сети пассивного режима работы головного мозга при болезни Гентингтона взаимосвязаны с клиническими характеристиками, что может рассматриваться в качестве потенциальных биомаркеров текущего нейродегенеративного процесса.

Научная и практическая значимость работы

В работе показано, что оцениваемые при функциональной МРТ покоя изменения нейрональной активности в пределах сети пассивного режима работы головного мозга при болезни Гентингтона имеют свои корреляции с клиническими характеристиками. Также были выявлены корреляционные связи между тяжестью двигательных нарушений и ограничениями функциональной активности, оцениваемыми с использованием соответствующих шкал. Выявлено, что на стадии асимптомного носительства мутации болезни отмечается повышение спонтанной активности в области правого предклинья и покрышечной части правой нижней лобной извилины при проведении функциональной МРТ покоя.

Сопоставление клинических характеристик заболевания с особенностями функциональной перестройки головного мозга расширяет представления о преимущественной локализации патологического процесса в головном мозге при БГ и возможных функциональных компенсаторных процессах в головном мозге у асимптомных носителей мутации в гене *HTT*.

Оценка содержания диссертации, её завершенности, замечания по оформлению

Диссертация построена по классическому типу, изложена на 130 листах машинописного текста, состоит из введения, четырёх глав, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы из 183 источников (24 отечественных, 159 иностранных и 18 собственных публикаций автора), иллюстрирована 20 рисунками и содержит 26 таблиц.

В обзоре литературы достаточно полно приведены и проанализированы современные представления о различных аспектах болезни Гентингтона. Подробно охарактеризовано применение функциональной МРТ при болезни Гентингтона. Сделан акцент на отсутствии работ с использованием метода функциональной МРТ покоя в России. В обзоре литературы автор продемонстрировал хорошее знание изучаемой проблемы и обосновал необходимость и актуальность предпринятого исследования.

Вторая глава посвящена характеристике пациентов и группы здоровых добровольцев, описаны дизайн и методы исследования. Было обследовано 45 человек, в том числе 30 носителей мутантного гена болезни Гентингтона (17 симптомных и 13 асимптомных носителей мутации) и 15 здоровых добровольцев. В исследовании использовались расчётные показатели (балл отягощённости заболеванием, ориентировочный возраст начала двигательных проявлений болезни у асимптомных носителей мутации) и следующие методы обследования: шкала UHDRS (разделы по оценке двигательных нарушений, балла общей функциональной способности, функционального балла, 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 были подвергнуты должной статистической обработке.

В третьей и четвёртой главах приводятся результаты проведённых исследований, представлен анализ полученных данных и их обсуждение.

В результате исследования установлено, что уже на стадии «асимптомного» носительства мутантного гена *HTT* выявляются неспецифические двигательные нарушения, а также субдепрессивные и другие минимальные аффективные расстройства. Это сопровождается повышением спонтанной нейрональной активности в области правого предклинья и покрышечной части правой нижней лобной извилины.

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.

По данным функциональной МРТ покоя, у пациентов-правшей 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 доли, а также повышение спонтанной активности в области островка правого полушария большого мозга. Также у этих пациентов 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.

Выявлены статистически значимые взаимосвязи изменений спонтанной нейрональной активности с клиническими характеристиками заболевания.

Работа завершается выводами и практическими рекомендациями, в которых отражена суть диссертации и её значение для клинической практики. Работа написана хорошим языком, охватывает все аспекты изучаемой проблемы, свидетельствует о глубоком профессиональном знании

автором анализируемой проблемы и полном овладении методологией научного исследования.

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

Необходимо отметить, что результаты проведённого исследования позволяют поставить ряд новых вопросов, важных для науки и практики. Интересным представляется и вопрос возможности применения метода функциональной МРТ покоя не только на групповом уровне, но и в рамках индивидуального анализа с целью выявления наиболее ранних функциональных изменений головного мозга у асимптомных носителей мутации болезни Гентингтона, а также для возможного мониторинга применяемого медикаментозного лечения у симптомных носителей мутации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Селивёрстова Ю.А. «Клинико-нейровизуализационный анализ функциональных изменений головного мозга при болезни

Гентингтона» является научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи - анализ церебральной функциональной реорганизации при болезни Гентингтона и оценка клинико-нейровизуализационных корреляций, что имеет существенное значение для неврологии.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Селивёрстова Ю.А. соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор, Селивёрстов Юрий Александрович, достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Официальный оппонент:

Руководитель неврологического отделения,
заведующий кафедрой неврологии
Факультета усовершенствования
врачей государственного бюджетного
учреждения здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский
клинический институт»
д.м.н., профессор

г. Москва, ул. Щелковская, д. 123
тел. 8-495-681-56

Даю согласие на обработку и хранение

Подпись д.м.н., г.
Ученый секретарь
им. М.Ф. Владимирского
к.м.н.

«10» 09

