

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Нодель Марины Романовны, доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на диссертационную работу Москаленко Анны Николаевны «Изменения черной субстанции при болезни Паркинсона: клинико-нейровизуализационное исследование», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.24. Неврология.

Актуальность темы выполненной работы

Болезнь Паркинсона (БП) является одним из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний. Диагностика заболевания основывается на клинических критериях, универсальные и общедоступные инструментальные методы диагностики БП не разработаны. В связи с этим диагностика БП во многом зависит от опыта клинициста и развернутости клинической картины болезни. Диссертационная работа Москаленко А.Н. посвящена актуальному направлению изучения БП- объективизации клинических проявлений и расширению возможностей дополнительных методов обследования для повышения эффективности диагностики заболевания.

Предпосылками для проведения данной работы явились гистопатологические исследования, в результате которых показана взаимосвязь между повышением отложения железа и снижением концентрации пигмента нейромеланина (НМ) в черной субстанции (ЧС), а также значимость этих изменений в патогенезе БП. Было уточнено строение ЧС: строгая кластерная организация дофаминергических нейронов, скопления которых получили название нигросом. Самой крупной из обнаруженных нигросом, расположенной в дорсолатеральной области ЧС, был присвоен первый номер. Показано, что при БП именно в области нигросомы-1 наблюдается высокое отложение железа и наибольшая вовлеченность нейромеланинсодержащих дофаминергических нейронов в нейродегенеративный процесс.

Применение результатов гистопатологических исследований в клинической практике для диагностики БП стало возможным в последние годы с появлением высокопольных томографов. Были разработаны новые, перспективные МР-маркеры нейродегенеративного процесса при БП: визуализация нигросомы-1 в режиме SWI

(susceptibility weighted imaging или изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости) и визуализация пигмента нейромеланина в комплексе с железом при помощи T1-взвешенной последовательности (нейромеланин-чувствительная МРТ – НМ-МРТ). Отмечено, что у пациентов с БП наблюдается снижение интенсивности сигнала от ЧС по данным НМ-МРТ, что объясняется потерей НМ-содержащих нейронов, а на МР-изображениях не наблюдается повышение МР-сигнала от области, где локализуется нигросома-1, вследствие гибели дофаминергических нейронов и потери НМ и/или повышенным отложением свободного железа.

Принимая во внимание относительно небольшой опыт внедрения в практику данных нейровизуализационных биомаркеров, их диагностический потенциал требует уточнения. Кроме того, важными препятствиями для их широкого применения являются отсутствие единого МР-протокола, существующая неопределенность в вопросе воспроизводимости нейровизуализационных паттернов поражения ЧС при использовании различных высокопольных МР-томографов и «оператор-зависимости» методик.

Важным аспектом, требующим уточнения, является возможность применения новых методик нейровизуализации для дифференцированного диагноза БП с эссенциальным тремором (ЭТ) и нейродегенеративными заболеваниями из группы атипичного паркинсонизма.

Особый научно-практический интерес представляют клиничко-нейровизуализационные сопоставления, включающие в себя оценку влияния демографических показателей, тяжести двигательных и недвигательных проявлений БП на степень изменений ЧС по данным нейровизуализации. Уточнение данного аспекта позволило бы расширить представления о прогностической роли указанных нейромаркеров, что безусловно, является важным как для клинической практики, так и для будущих исследований, направленных на разработку патогенетического лечения.

Диссертационная работа Москаленко А.Н. посвящена решению вышеизложенных актуальных вопросов и представляет собой несомненный научно-практический интерес.

Достоверность и новизна результатов работы

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом выборки пациентов, высоким уровнем методологии исследования, использованием современных методов клинической и инструментальной диагностики, применением корректных методов статистического анализа данных. Выводы и положения, выносимые на

защиту, логически вытекают из полученных результатов, полностью соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Впервые на российской выборке пациентов с нейродегенеративными заболеваниями проведена комплексная оценка нейровизуализационных изменений черной субстанции при помощи трех различных методик – визуализация нигросомы-1, нейромеланин-зависимого контраста и гиперэхогенного сигнала от черной субстанции. Полученные нейровизуализационные данные были сопоставлены с клинической картиной заболевания, в результате чего была продемонстрирована определенная прогностическая ценность используемых МРТ-методик.

Впервые проведено сопоставление нейровизуализационных данных, полученных при помощи трех различных методик (визуализация нигросомы-1, нейромеланин-чувствительная МРТ, транскраниальная сонография), в результате чего были обнаружены определенные статистически значимые связи и тенденции, которые проанализированы автором на основании ранее проводившихся патоморфологических исследований черной субстанции при БП.

По результатам проведенной оценки межэкспертной и межаппаратной воспроизводимости было показано, что методика визуализации нигросомы-1 не является оператор-зависимой, а использованный в настоящей работе единый МР-протокол может высокоэффективно применяться на разных высокопольных томографах.

Ценность диссертационной работы для науки и практики

Практическое значение работы заключается во внедрении в клиническую практику информативных новых нейровизуализационных биомаркеров болезни Паркинсона, облегчающих постановку диагноза и расширяющих дальнейшие возможности объективизации течения заболевания.

Теоретическое значение работы состоит в проведении комплексной нейровизуализационной оценки черной субстанции у пациентов с болезнью Паркинсона и рядом других, фенотипически сходных нейродегенеративных заболеваний. В ходе проведения МРТ-исследования, были продемонстрированы специфические паттерны изменения черной субстанции, характерные для болезни Паркинсона – одно- или двустороннее отсутствие визуализации нигросомы-1 и уменьшение площади нейромеланин-зависимого контраста. Полученные МРТ-данные были сопоставлены с выраженностью клинической симптоматики БП. Проведено сопоставление

нейровизуализационных изменений ЧС, полученных при помощи МРТ и УЗ-методов исследования. Полученные результаты работы, помимо клинической практики, могут использоваться при проведении дальнейших научных исследований и в обучающем процессе ординаторов неврологов и рентгенологов.

Оценка содержания диссертации, её завершенность

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, содержит 31 таблицу, 28 рисунков. Работа состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, содержащего 203 зарубежных и 7 отечественных источников, а также 5 публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

Во введении автор обосновал актуальность и степень разработанности темы исследования, сформулировал цель и определил задачи исследования, продемонстрировал научную новизну, а также теоретическую и практическую значимость работы, кратко описал методологию исследования, изложил основные положения, выносимые на защиту, отметил личный вклад.

В первой главе «Обзор литературы» подробно описаны современные представления о патогенезе БП, включая основные модели клеточной гибели дофаминовых нейронов, перспективы новых методик магнитно-резонансной томографии в диагностике БП. Представленный обзор литературы имеет достаточный объем, охватывающий большой спектр актуальных данных, и подчеркивает высокую степень проработанности автором темы исследования и уровень эрудированности в изучаемых вопросах.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» приводится описание дизайна исследования, критериев включения, невключения и исключения, характеристика исследуемых групп пациентов. Подробно изложены клинические и инструментальные методы диагностики, представлено описание методов статистического анализа полученных данных.

В третьей главе приводятся собственные результаты исследования, дополненные информативными иллюстрациями и таблицами. В соответствующих подразделах главы приводятся клинико-демографическая и клинико-нейровизуализационная характеристики участников исследования, результаты сопоставления нейровизуализационных изменений черной субстанции по данным трех различных методов исследования – визуализации

нигросомы-1, нейромеланин-зависимого контраста и гиперэхогенного сигнала от черной субстанции.

Показано, что отсутствие визуализации нигросомы-1 позволяет с высокими чувствительностью и специфичностью дифференцировать БП от пациентов из группы контроля (88,9% и 95% соответственно) и больных с эссенциальным тремором (88,9% и 92,9%), однако не позволяет дифференцировать БП от заболеваний из группы атипичного паркинсонизма. Отмечено, что уменьшение площади нейромеланин-зависимого контраста от черной субстанции также позволяет с высокими чувствительностью и специфичностью дифференцировать болезнь Паркинсона от пациентов из группы контроля (93,3% и 77,8% соответственно) и больных с эссенциальным тремором (88,1% и 80,0%), однако не позволяет дифференцировать БП от мультисистемной атрофии и прогрессирующего надъядерного паралича.

Выявлены определенные клиничко-нейровизуализационные соответствия при БП: двустороннее отсутствие визуализации нигросомы-1 отмечалось у пациентов с большей тяжестью клинических симптомов. У пациентов с выраженными двигательными расстройствами и наличием моторных флюктуаций, леводопа-индуцированных дискинезий площадь черной субстанции по данным нейромеланин-чувствительной МРТ была меньше, чем у пациентов на ранних стадиях с более легким неврологическим дефицитом.

В результате сопоставления результатов нейровизуализационных методик показано, что площадь черной субстанции по данным нейромеланин-чувствительной МРТ при отсутствии визуализации нигросомы-1 меньше, чем при ее наличии; шансы визуализировать нигросому-1 у пациентов без гиперэхогенности черной субстанции выше, чем у пациентов с наличием данного феномена, а при увеличении площади гиперэхогенного сигнала следует ожидать уменьшение площади нейромеланин-зависимого контраста.

В главе 3 автор приводит описание четырех собственных клинических наблюдений.

В четвертой главе представлен подробный анализ полученных результатов и их обсуждение, проводится глубокое сопоставление с литературными данными.

Выводы и практические рекомендации логичны и вытекают из результатов исследования. Работу отличает изложение хорошим научным стилем.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

По теме диссертации опубликовано 5 статей в научных рецензированных изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Москаленко Анны Николаевны соответствует основным положениям диссертации и отражает актуальность темы, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, материалы и методы исследования, основные результаты, выводы и практические рекомендации.

Замечания

Ряд клинико-нейровизуализационных сопоставлений при детальном анализе собранного материала проведен на крайне малочисленных группах.

Увеличение подгруппы с атипичным эссенциальным тремором (ЭТ) до размера репрезентативной выборки возможно позволило бы расширить представления о механизмах развития симптомов у пациентов с сочетанием ЭТ и тремором покоя, а также обосновало применение новых нейровизуализационных методик в наиболее сложных аспектах дифференциальной диагностики ЭТ и БП. Однако указанные замечания не снижают научной значимости проведенной работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Москаленко Анны Николаевны на тему «Изменения черной субстанции при болезни Паркинсона: клинико-нейровизуализационное исследование», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология, является законченным самостоятельным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение актуальной задачи по улучшению эффективности диагностики болезни Паркинсона при помощи современных нейровизуализационных методик, установлению клинико-нейровизуализационных связей,

разработке и внедрению единого МР-протокола, что имеет важное научное и практическое значение для неврологии.

Диссертационная работа Москаленко Анны Николаевны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Москаленко Анна Николаевна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ:

Профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
доцент, доктор медицинских наук

д-р Аверьянтова Марина Романовна

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных

д-р Аверьянтова Марина Романовна

«15» мая 2023 г.



ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубевская, д. 8, стр. 2
Телефон: +7 (495) 622-97-26
Электронная почта: rectorat@staff.sechenov.ru
Веб-сайт: www.sechenov.ru