

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Богданова Рината Равилевича на диссертацию Краснова Максима Юрьевича «Первичная дистония с ранним началом: клинико-генетические сопоставления и частота форм в российской популяции», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – «нервные болезни»

Актуальность темы диссертации

Дистония (мышечная дистония) - клинический синдром, характеризующийся неритмичными медленными насильственными движениями в различных частях тела, своеобразными изменениями мышечного тонуса и патологическими позами. В настоящее время дистония занимает третье место по распространенности среди двигательных расстройств. Проявления болезни существенно влияют на качество жизни: от 25% до 50% пациентов страдают депрессий, болевой синдром той или иной степени выраженности отмечается более чем у половины пациентов. Ухудшение качества жизни пациентов с дистонией, нарушение двигательной активности сказываются на профессиональной деятельности больных и делают проблему социально и экономически значимой.

К настоящему моменту описано более 20 форм наследственной первичной дистонии. Особое внимание обращают на себя формы дистонии с ранним (до 40 лет) началом, обусловленные мутациями в генах DYT1 и DYT6, а также форма дофа-чувствительной дистонии DYT5. Несмотря на интенсивное изучение наследственности, эпидемиологии, нейропатологии, диагностики, клиники и лечения этих форм, остаются неясными клинико-генетические корреляции и прогноз эффективности различных методов как консервативного, так и оперативного лечения в зависимости от фенотипа и генотипа. Не до конца изучено также и влияние болезни на качество жизни и работоспособность пациентов.

В связи с этим, выполненная диссертационная работа, основанная на клинико-генетическом анализе форм первичной дистонии с ранним началом в российской популяции, является актуальной для современной неврологии.

Новизна исследования и полученных результатов диссертации

В рамках выполненной диссертационной работы автором впервые в отечественной науке было проведено комплексное клинико-генетическое исследование разнообразия фенотипических проявлений дистоний DYT1, DYT6 и DYT5, на основе чего проведены сопоставления корреляций

генотип-фенотип. Представлена оценка степени взаимосвязи клинических проявлений дистонии с возрастом дебюта заболевания, его длительностью и поло-возрастными характеристиками пациентов. Выполнено комплексное клинико-генетическое исследование, направленное на выявление взаимосвязей фенотипического спектра и характера течения болезни с качеством жизни больных и степенью их социальной адаптации. Впервые в российской популяции описан случай идиопатической дистонии с ранним началом, обусловленный мутацией в гене DYT6 (частота встречаемости 0,7%), и продемонстрировано отличие его клинических характеристик от ранее ассоциированных с обнаруженным типом мутации. Все эти факторы обуславливают научную новизну проведенного исследования. Выводы и практические рекомендации диссертационной работы основаны на достаточном фактическом материале, для анализа которого применялись адекватные методы статического анализа. Все это свидетельствует в пользу достоверности представленных результатов и выводов диссертации.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Полученные автором данные о нозологической структуре первичной дистонии, ее фенотипическом и генетическом полиморфизме, выявленные с использованием новейших методов ДНК-диагностики, имеют важное практическое значение и могут быть использованы в работе врачей-неврологов и клинических генетиков. Показана значимость использования широкого спектра инструментальных обследований.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, доказывается корректным дизайном исследования, позволившим сформировать репрезентативную группу пациентов с первичной дистонией. В группу исследования было включено 33 пациента с различными формами наследственно обусловленной дистонии (носительство мутаций в генах DYT1, DYT6, DYT5). Группу сравнения составили 20 пациентов, у которых ДНК-анализ последовательно не выявил мутаций в указанных генах. Примененные методы исследования являются адекватными для достижения поставленной цели и решения задач исследования. Достоверность основных положений, результатов исследования подтверждена с помощью применения адекватных методов статистического анализа. Выводы и практические рекомендации целиком основаны на результатах проведенных исследований, отражают поставленные задачи, научно обоснованы и имеют научно-практическую значимость.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению

Диссертация построена по классическому плану и состоит из следующих разделов: оглавление, введение, обзор литературы, материалы, методология и методы исследования, результаты исследования, обсуждение, выводы и практические рекомендации, список литературы, приложения.

Научно-исследовательская работа изложена на 115 страницах машинописного текста. Состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 13 отечественных и 156 зарубежных источников, а также 10 собственных публикаций автора, 3-х клинических примеров. Работа иллюстрирована 16 рисунками и 17 таблицами.

В первой главе автор проводит обзор имеющейся на сегодняшний день отечественной и зарубежной литературы по тематике исследования. Описаны основные эпидемиологические и патофизиологические аспекты развития первичной дистонии, клинико-неврологическая характеристика и ее диагностические критерии, а также дан обзор имеющихся методов лечения данной нозологии. Особо подчеркивается роль молекулярно-генетических исследований в диагностике первичной дистонии. Демонстрируются противоречия и ставятся вопросы, требующие решения. Литературный обзор демонстрирует глубокое знание автором изучаемой проблемы.

Вторая глава содержит информацию о дизайне исследования, положенного в основу диссертационной работы, а также о методах диагностики у испытуемых пациентов и о использованных неврологических шкалах. Подробно описаны способы клинико-неврологического и инструментального обследования пациентов, включая ДНК-диагностику. Описаны методы статистической обработки полученного материала, включающие качественные и количественные современные методики

В третьей главе автором приведены результаты проведенного диссертационного исследования. Тяжесть клинических проявлений дистонических синдромов и их влияние на повседневную активность пациентов оценивалась по шкалам TWSTRS (Toronto Western Spasmodic Torticollis Scale), Берка-Фана-Марседена (BFMRS), шкале тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), опроснику SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form 36-Item Health Survey). Особое внимание в третьей главе уделяется значимости молекулярно-генетических исследований.

Четвертая глава содержит обсуждение результатов исследования. Полученные в работе данные выявили достоверные различия по возрасту начала, демонстрируя наиболее ранний дебют заболевания у пациентов с генерализованной формой дистонии. Ранний дебют заболевания статистически значимо коррелирует с носительством мутации в гене DYT1 или в гене дофа-чувствительной дистонии DYT5. Автор показал, что

генерализованные формы идиопатической дистонии характеризуются дебютом в раннем (преимущественно детском) возрасте, наиболее тяжелым течением и наиболее выраженными показателями социальной дезадаптации и ухудшения качества жизни во всех исследованных группах пациентов. Кроме того, было выявлено, что по мере нарастания степени генерализации дистонии отмечается соответственно ухудшение клинических проявлений, что отражается в тяжести заболевания и его влиянии на качество жизни пациента. В качестве наиболее значимых причин ухудшения качества жизни автор указывает тяжесть заболевания, фенотип генерализованной дистонии, наличие сопутствующих тревожно-депрессивных нарушений.

После четвертой главы в работе представлены практические рекомендации.

Работу завершают список использованной автором литературы и приложения, включающие в себя шкалы и опросники, применявшиеся в ходе диссертационного исследования.

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

Таким образом, автором осуществлен достаточный объем исследований для решения поставленных задач. Методическая часть работы соответствует специализации. Выводы и практические рекомендации отражают ответы на поставленные в задачах исследования вопросы.

Сведения о полноте опубликованных результатов

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 3 публикации в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ. Сделаны доклады на национальных и международных научных конференциях.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Краснова М.Ю. соответствует основным положениям диссертации, в нем отражены актуальность темы, цель и задачи исследования, научная новизна, основные результаты, а также выводы и практические рекомендации.

Замечания

Принципиальных замечаний нет.

Заключение

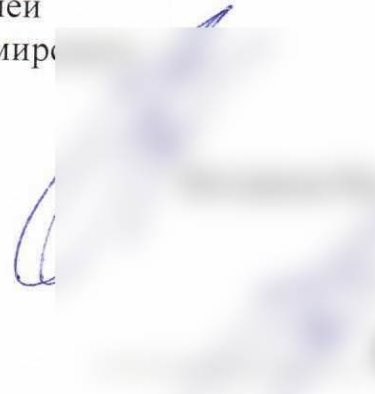
Таким образом, диссертационная работа Краснова Максима Юрьевича «Первичная дистония с ранним началом: клинико-генетические сопоставления и частота форм в российской популяции», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по

специальности 14.01.11 – Нервные болезни, выполненная под руководством д.м.н. Тимербаевой С.Л., является законченной и самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – совершенствование способов диагностики первичной дистонии в российских семьях, что имеет большое практическое и теоретическое значение для неврологии.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Краснова Максима Юрьевича полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно пп. 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 01.10.2018 № 1168, от 28.08.2017 № 1024, от 29.05.2017 № 650), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Краснов Максим Юрьевич заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Официальный оппонент

профессор кафедры неврологии
факультета усовершенствования врачей
ГБУЗ МО МОНИКИ им М.Ф. Владимирского
доктор медицинских наук
(14.01.11 – Нервные болезни),
доцент


...ат Равилевич
... Р.Р. Богданов

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных

государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

129110, г.Москва, ул.Щепкина, 61/2. +7(495) 681-56-10, moniki-nevrol@mail.ru, www.monikiweb.ru

30.10.2019г.



PP