

Отзыв официального оппонента

профессора кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, доктора медицинских наук Зиновьевой Ольги Евгеньевны на диссертационную работу Нужного Евгения Петровича «Клинико-генетическая характеристика аутосомно-рецессивных атаксий у пациентов взрослого возраста», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Нужного Е.П. посвящена актуальной проблеме неврологии — исследованию нозологического спектра и клинических особенностей аутосомно-рецессивных атаксий (АРА) у пациентов взрослого возраста. В отличие от аутосомно-доминантных спиноцеребеллярных атаксий, где в большинстве случаев возможно проследить четкий семейный анамнез и спланировать ДНК-диагностику, АРА представлены, как правило, единичными спорадическими случаями, что может значительно усложнять дифференциальную диагностику данных заболеваний с приобретенными и ненаследственными формами дегенеративных атаксий. Кроме того, для АРА характерен значительный клинический полиморфизм, наличие перекрывающихся фенотипов и атипичных форм, широкий диапазон возраста дебюта заболевания (от младенчества до старческого возраста), что также затрудняет диагностический поиск. Широкое внедрение технологий массового параллельного секвенирования (MPS), позволяющих проводить одновременный анализ множества генов или всего экзоса/генома, позволило лишь отчасти решить данную проблему. По современным данным, использование методов MPS позволяет установить окончательный диагноз лишь в 16-61% случаев АРА. Причины данной проблемы состоят в объективных трудностях, возникающих при отборе пациентов для проведения MPS и последующей интерпретации полученных данных. Для пациентов с дегенеративными атаксиями из российских семей не определен нозологический спектр АРА, популяционно-специфические мутации, а также оптимальный объем обследований, что затрудняет проведение дифференциального диагноза и последующее медико-генетическое консультирование. Таким образом, необходимость детального описания фенотипа (в том числе с использованием нейровизуализационных, нейрофизиологических и лабораторных методов) и определения наиболее распространенных форм АРА у российских пациентов обуславливает актуальность данного диссертационного исследования.

Достоверность и новизна результатов работы

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, доказывается достаточным объемом исследования, четкой формулировкой цели и задач исследования. В работе были использованы современные нейровизуализационные, нейрофизиологические и молекулярно-генетические методы. Для формирования группы пациентов с АРА проводилось обследование, направленное на исключение приобретенных и других ненаследственных причин атаксии. Клиническая оценка проводилась с использованием общепринятых шкал. Используемые методы статистического анализа данных соответствуют поставленным задачам исследования.

Впервые в России было проведено комплексное исследование пациентов взрослого возраста с АРА, определен нозологический и мутационный спектр данных заболеваний. Подробно описаны пациенты с редкими фенотипами АРА, обусловленными носительством мутаций в генах *APTX*, *SPG7*, *ANO10*, *STUB1*, *GALC*, *PLA2G6*, *PNPLA6*. Достаточный объем исследования позволил автору определить особенности некоторых форм АРА, характерные для российской популяции.

Ценность для науки и практики диссертационной работы

В диссертационной работе подробно описаны клинические, нейрофизиологические и нейровизуализационные особенности отдельных форм АРА, что имеет важное значение для проведения дифференциального диагноза у пациентов с атаксиями дегенеративного генеза. Показано, что использование технологий MPS является важным этапом в диагностике АРА и позволяет установить окончательный молекулярно-генетический диагноз в 40% случаев. Убедительно доказана необходимость предварительной ДНК-диагностики болезней экспансии (болезнь Фридрейха, аутосомно-доминантные спиноцеребеллярные атаксии 1, 2, 17 и др. типов) из-за ограничения метода MPS. Показано, что группа пациентов с АРА является крайне гетерогенной и включает в себя широкий спектр наследственных нейродегенеративных заболеваний (наследственные атаксии и параплегии, нейродегенерации с накоплением железа в головном мозге, лейкодистрофии).

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация изложена на 163 листах машинописного текста, содержит 19 таблиц и иллюстрирована 22 рисунками. Работа построена из следующих разделов: оглавление, введение, обзор литературы, материалы, методология и

методы исследования, результаты исследования, обсуждение, выводы и практические рекомендации, список литературы, приложения. Библиографический указатель содержит 36 отечественных и 176 зарубежных источников литературы, а также 12 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

Во введении сформулированы актуальность, цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы.

В литературном обзоре содержатся основные современные представления и данные эпидемиологии АРА, изложены основные принципы классификации этих заболеваний. Рассмотрены основные группы АРА и отдельные нозологические формы, встречающиеся у пациентов взрослого возраста, в том числе данные об этиологии и патогенезе, подробно описана клиническая картина наиболее распространенных нозологий. Изложены современные представления о редких фенотипах АРА, особенности атипичных форм некоторых заболеваний. Подробно обсуждается вопрос о возможностях использования технологий MPS в дифференциальной диагностике АРА, приводятся данные мировых исследований, кратко описаны принципы лечения.

Во второй главе подробно изложены методология и методы исследования, представлен общий дизайн работы. Автором описаны шкалы и тесты, использованные в работе для оценки выраженности атаксии и когнитивных нарушений, объем выполненных нейровизуализационных, нейрофизиологических, лабораторных обследований, а также методики молекулярно-генетических исследований. Представлены методы математической и статистической обработки полученных данных.

В третьей главе приведены результаты исследований и анализ полученных данных. В начале главы представлены результаты реализации предложенного алгоритма для диагностики АРА, а также клинические, нейровизуализационные и нейрофизиологические характеристики пациентов. Далее следуют подробные описания отдельных нозологических форм АРА, иллюстрируемые клиническими примерами. Результаты работы подробно описаны и хорошо продемонстрированы в виде таблиц и рисунков.

В четвертой главе полученные автором данные анализируются в свете имеющейся информации по проблеме исследования.

Выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, отражают цели и задачи исследования, логично вытекают из полученных результатов.

Работа написана хорошим научным языком, охватывает все аспекты изучаемой проблемы, свидетельствует о глубоком профессиональном знании

автором анализируемой проблемы и полном овладении методологией научного исследования.

Полученные автором результаты и теоретические положения можно квалифицировать как решение актуальной научной задачи. Методическая часть работы соответствует специализации.

Сведения о полноте опубликованных результатов

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них – 7 публикаций в научно рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации (1 публикация принята в печать). Основные результаты исследования доложены на конференциях мирового и всероссийского уровня.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Нужного Е.П. соответствует основным положениям диссертации с отражением актуальности темы, научной новизны, основных результатов и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций.

Замечания

Принципиальных замечаний к содержанию работы и ее оформлению нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Нужного Евгения Петровича «Клинико-генетическая характеристика аутосомно-рецессивных атаксий у пациентов взрослого возраста», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни, выполненная под руководством д.м.н., профессора, члена-корреспондента РАН Иллариошкина С.Н. является законченной и самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – определение нозологического спектра аутосомно-рецессивных атаксий в российских семьях и разработка алгоритма их диагностики, что имеет существенное значение для клинической неврологии.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Нужного Евгения

