Отзыв официального оппонента
на диссертационную работу Бакулина Ильи Сергеевича «Синдром верхнего мотонейрона при боковом амиотрофическом склерозе (клиническое, нейрофизиологическое и нейровизуализационное исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.11 – Нервные болезни; 14.03.03 – Патологическая физиология

Актуальность темы выполненной работы

На сегодняшний день БАС остается фатальным нейродегенеративным заболеванием, этиология и патогенез которого остаются недостаточно изученными, что ограничивает возможности поиска эффективных методов лечения. Не вызывает сомнений клинический полиморфизм болезни двигательного нейрона. В настоящее время не разработаны методы инструментальной диагностики поражения верхнего мотонейрона при БАС, и диагноз устанавливается на основании клинических проявлений пирамидной недостаточности. Объективные сложности возникают при диагностике БАС с клинически изолированным поражением нижнего мотонейрона (БАС-НМН) особенно на ранних стадиях нейродегенеративного процесса. Обсуждается необходимость уточнения диагностических критериев БАС, а также внедрение в клиническую практику современных неинвазивных нейрофизиологических и нейровизуализационных методов оценки структуры и функции верхнего мотонейрона. Диссертация Бакулина И.С. посвящена вопросам диагностики и дифференциальной диагностики различных форм БАС как клинически, так и с помощью новейших инструментальных методов обследования.

Достоверность и новизна результатов работы.

Анализ медицинской документации, содержащей информацию о развитии и течении заболевания, данные неврологического осмотра позволяют выделить клинические формы болезни двигательного нейрона, характеризующиеся различной скоростью прогрессирования нейроденеративного процесса. В диссертационной работе диагностика БАС осуществлялась на основании опубликованного в 2015 году пересмотра критериев El Escorial исследовательской группой по изучению БАС/БДН Всемирной федерации неврологии (Research Group on ALS/MND, World Federation of Neurology). У всех пациентов проводилась оценка функционального состояния с использованием пересмотренной Шкалы нарушений функций при боковом амиотрофическом склерозе (ALS Functional Rating Scale Revised, ALS FRS-R, которая считается наиболее полной. Стадия заболевания определялась с помощью предложенной в 2012 году King's clinical staging system. Для оценки выраженности поражения верхнего мотонейрона у пациентов с классическим вариантом БАС подсчитывалось суммарное количество

признаков поражения верхнего мотонейрона с использованием модифицированной шкалы поражения верхнего мотонейрона (Upper motorneuron Score, UMN Score). Случаи БАС-НМН требовали проведения дополнительного инструментального обследования с целью оценки структуры и функции верхнего мотонейрона. К таким методам относится навигационная транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС), воксель-ориентированная морфометрия (ВОМ) и диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография (ДТ-МРТ). В группе пациентов с классическим БАС метод ТМС позволил выявить увеличение пассивного моторного порога (МП) и уменьшение площади корковых представительств мышцы кисти, достоверно коррелировавших с тяжестью течения заболевания. В случаях БАС-НМН установлено уменьшение внутрикоркового торможения и уменьшение продолжительности коркового периода молчания, свидетельствующие о гипервозбудимости моторной коры. Использованные методы нейровизуализации позволили обнаружить уменьшение объёма серого вещества в моторной и немоторной коре у пациентов с классическим БАС. При БАС-НМН МРТ не выявляла структурного поражения моторной коры и кортикоспинальных трактов. Полученные данные могут быть использованы в качестве дополнительных диагностических критериев БАС, позволяющих также прогнозировать течение нейродегенеративного процесса.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы основаны на фактическом материале, корректной статической и математической обработке. Все перечисленное свидетельствует в пользу достоверности представленных результатов и выводов диссертации.

Ценность для науки и практики диссертационной работы

Важное научное значение имеют полученные автором данные о функциональном и структурном состоянии верхнего мотонейрона у пациентов с различными клиническими формами БАС. На основании результатов комплексного нейрофизиологического и нейровизуализационного обследования установлено повышение возбудимости моторной коры при отсутствии ее структурных повреждений в случаях БАС-НМН. У пациентов с классической формой БАС выявлены признаки поражения моторной коры, отражавшие тяжесть заболевания, что позволяет использовать их в качестве маркеров нейродегенерации. Практическая значимость работы состоит в разработанном автором алгоритме диагностики БАС-НМН, позволившем дифференцировать болезнь двигательного нейрона с другими, в том числе курабельными заболеваниями, такими как мультифокальная моторная невропатия, синдром Льюиса-Самнера, болезнь Хирояма, бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди.

Оценка содержания диссертации, ее завершённость

Диссертация изложена на 153 листах машинописного текста, построена по традиционному плану. Полученные автором результаты грамотно, последовательно изложены. Работа содержит 17 таблиц и иллюстрирована 24 рисунками. Список литературы включает 236 источников (18 отечественных и 218 иностранных работ).

В литературном обзоре содержатся основные исторические и современные представления об особенностях патогенеза и полиморфизме клинических проявлений БАС. Рассматриваются вопросы классификации болезни двигательного нейрона. Обсуждаются причины диагностических ошибок в случаях БАС с клинически изолированным поражением нижнего моторного нейрона.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования. Подробно описаны группы пациентов с классическим БАС и БАС-НМН, а также методики проведения нейрофизиологического и нейровизуализационного обследования с последующей математической и статистической обработкой полученных данных.

В третьей и четвертой главах проведен анализ полученных результатов и их обсуждение. Проанализированы результаты навигационной ТМС и нейровизуализации (ВОМ и ДТ-МРТ) в группах пациентов с классическим БАС и БАС-НМН. Определено прогностическое и диагностическое значение использованных инструментальных методов оценки состояния верхнего мотонейрона. Установлен значительный процент ложноположительного диагноза БАС в группе пациентов с БАС-НМН на основании только клинического неврологического обследования. Таким образом, автором проведен большой объем клинических и инструментальных исследований. Методическая часть работы соответствует специализации. Выводы и практические рекомендации отражают ответы на вопросы, поставленные в задачах исследования.

Сведения о полноте опубликованных результатов

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Основные результаты исследования доложены на конференциях мирового и всероссийского уровня.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации И.С.Бакулина 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 Бакулина Ильи Сергеевича на тему «Синдром верхнего мотонейрона при боковом амиотрофическом склерозе (клиническое, нейрофизиологическое и нейровизуализационное исследование)» является законченной и самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – совершенствование клинико-инструментальной диагностики поражения верхнего мотонейрона у пациентов с различными формами БАС. Результаты диссертационного исследования имеют важное практическое и теоретическое значение для неврологии и патологической физиологии.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.11 – Нервные болезни, 14.03.03 – Патологическая физиология.

Официальный оппонент:
Доктор медицинских наук
(14.01.11 – Нервные болезни), доцент,
профессор кафедры нервных болезней
и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет) _____ Зиновьева Ольга Евгеньевна

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных _____ Зиновьева Ольга Евгеньевна

Подпись Зиновьевой Ольги Евгеньевны заверяю:
Ученый секретарь ФГАОУ ВО
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, профессор _____ О.Н. Воскресенская

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2;
тел.: +7-499-248-05-53;
rektorat@sechenov.ru; www.sechenov.ru

«08» 10 2018г.