

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Камчатнова Павла Рудольфовича по диссертации Светозарского Сергея Николаевича на тему «Разработка методов оценки функционального состояния зрительного анализатора и глазодвигательной системы в целях ранней диагностики болезни Гентингтона», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.07 – глазные болезни, 14.01.11 – нервные болезни

Актуальность избранной темы

Актуальность диссертационной работы Светозарского Сергея Николаевича определяется проблемой ранней диагностики и лечения нейродегенеративных заболеваний. За период с 2000 по 2018 гг. количество летальных исходов, обусловленных патологией данной группы, возросло в 2.5 раза. Болезнь Гентингтона является уникальным «модельным» заболеванием для изучения ранней стадии нейродегенеративного процесса ввиду моногенного характера наследования и высокой пенетрантности, и потому поиск диагностических биомаркеров на примере пациентов с данной болезнью привлекает в последние годы особое внимание исследователей. Спектр и механизмы развития изменений в офтальмологическом статусе, их диагностическая ценность в раннем выявлении болезни Гентингтона остаются недостаточно изученными. Цель представленной диссертационной работы – разработка методов оценки функционального состояния зрительного анализатора и глазодвигательной системы, обеспечивающих раннюю (на преманифестной и манифестной стадиях) диагностику болезни Гентингтона – представляется актуальной научной задачей современной неврологии и офтальмологии.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Научную новизну характеризуют ряд научных разработок и новых научных фактов, установленных в исследовании. Автором впервые установлены наиболее информативные диагностические критерии болезни Гентингтона, связанные с сетчатой оболочкой глаза, что легло в основу

«Способа диагностики болезни Гентингтона», новизна которого подтверждается патентом РФ №2552913 от 25.03.2014 г. На основании применения разработанной автором компьютерной программы, имеющей свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019665445 от 22.11.2019 г., определены информативные диагностические критерии болезни Гентингтона, связанные с цветовым зрением.

Установлено, что у пациентов, являющихся преманифестными носителями гена болезни Гентингтона, выявляются нарушения инициации, скорости и объема саккад, а также нарушения горизонтальных и вертикальных следящих движений. Установлена связь офтальмологической и неврологической симптоматики при болезни Гентингтона, проявляющаяся статистически значимыми установленными коэффициентами корреляции между тяжестью двигательных нарушений по шкале UHDRS и уменьшением толщины комплекса ганглиозных клеток сетчатки, недостаточностью конвергенции и толщиной слоя нервных волокон сетчатки в височном квадранте. Степень обоснованности полученных результатов, выводов и рекомендаций определяется репрезентативным объемом выборок, использованием комплекса современных методов исследования и адекватной статистической обработкой.

**Значимость для науки и практики результатов диссертации,
возможные конкретные пути их использования**

Теоретическая значимость работы заключается в определении основных механизмов нарушений функционального состояния зрительного анализатора у пациентов с преманифестной и манифестной стадиями болезни Гентингтона. Кроме того, автором предложен оригинальный синдром «гиперкинетических глазодвигательных нарушений», характеризующийся нарушением вертикальных и горизонтальных следящих движений, инициации, скорости и объема саккад.

Практическая значимость работы состоит в разработке рекомендаций по диагностике преманифестной и манифестной стадий болезни Гентингтона

Рекомендации, разработанные диссертантом, внедрены в практическую деятельность офтальмологического отделения ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России (г. Нижний Новгород) и ООО «Астармедика Клиника Микрохирургии Глаза» (г. Кстово, Нижегородская область). Основные материалы и положения работы используются в учебном процессе кафедры глазных болезней и кафедры неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Полученные автором результаты можно широко использовать в практической работе врачей-неврологов и нейроофтальмологов.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 45 отечественных и 264 зарубежных источника. Диссертация представляет единый связанный текст, главы и параграфы выстроены в логической последовательности.

Обзор литературы содержит описание современных представлений о болезни Гентингтона и подробный анализ опубликованных работ, посвященных изменениям в офтальмологическом статусе при болезни Гентингтона и других нейродегенеративных заболеваниях – болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона. В обзоре преобладают ссылки на зарубежные статьи, опубликованные в течение последних 5 лет, что подтверждает интерес исследовательского сообщества к данной теме. В то же время автор приходит к заключению о недостаточной изученности офтальмологических проявлений болезни Гентингтона, отсутствии работ, выполнявших комплексную оценку функционального состояния зрительного анализатора и глазодвигательной системы при данном заболевании.

Клинический материал работы составляют результаты углубленного обследования 91 пациентов и 31 здоровый доброволец из группы контроля.

Учитывая низкую встречаемость заболевания и наличие во всех случаях молекулярно-генетического подтверждения диагноза, данное количество обследуемых можно считать достаточным для получения достоверных результатов. Неврологическое обследование пациентов проведено в объеме, достаточном для решения поставленных в исследования задач. У пациентов из целевых групп определяли выраженность неврологического дефицита по шкале UHDRS, количество ЦАГ-повторов в гене гентингина и длительность заболевания с момента клинической манифестации, в группе контроля оценивали когнитивные функции по краткой шкале оценки когнитивного статуса. Опросник North East Visual Hallucinations Interview для исследования зрительных галлюцинаций автор русифицировал и применил впервые в отечественной практике.

Использование современных методов исследования зрительных функций, спектральной оптической когерентной томографии для оценки структур сетчатки и калиброметрического анализа фотографических изображений сетчатки подтверждает достоверность полученных результатов. Анализ полученных результатов выполнен с применением адекватных статистических методов, включавших традиционные методы дисперсионного и регрессионного анализа, а также определение диагностической ценности исследуемых параметров с помощью построения ROC-кривых.

В главе 3 приведены убедительные сведения о снижении цветовой и контрастной чувствительности при болезни Гентингтона наряду со снижением толщины слоев сетчатки, что интерпретировано автором как развитие синдрома оптической нейропатии, ранее не описанного у пациентов с болезнью Гентингтона. В главе 4 приведены результаты исследования, свидетельствующие о наличии специфических для преманифестной стадии болезни Гентингтона глазодвигательных нарушениях, уточнена частота встречаемости глазодвигательных симптомов на манифестной стадии заболевания. Выявлена связь глазодвигательных нарушений с выраженностью

неврологического дефицита у манифестных пациентов. В главе 5 представлен ряд офтальмологических параметров, имеющих высокую диагностическую ценность в качестве биомаркеров преманифестной стадии болезни Гентингтона, и определен комплекс методов оценки функционального состояния зрительного анализатора, обеспечивающий диагностику болезни Гентингтона на преманифестной и манифестной стадиях.

Таким образом, поставленные в исследовании задачи решены, что нашло полное отражение в выводах и практических рекомендациях. Исследование выполнено на высоком методическом уровне в дизайне «случай-контроль» с использованием клинических, молекулярно-генетических, инструментальных и статистических методов. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, аргументированы и логически вытекают из анализа результатов клинических и инструментальных исследований в сопоставлении с результатами ранее опубликованных исследований.

По теме диссертационной работы опубликовано 17 работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, получен патент на изобретение и свидетельство на программу для ЭВМ. Автореферата полностью отражает основные положения диссертации.

Принципиальных возражений и замечаний по существу диссертационного исследования не возникло, однако имеются некоторые вопросы:

1. Можно ли, основываясь на Ваших результатах, сделать вывод о механизмах поражения периферического отдела зрительного анализатора?

Заключение

Заключение: диссертационная работа Светозарского Сергея Николаевича на тему: «Разработка методов оценки функционального состояния зрительного анализатора и глазодвигательной системы в целях ранней диагностики болезни Гентингтона» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей значение для развития науки о нервных

болезней – разработка новых методов диагностики болезни Гентингтона как дегенеративного заболевания нервной системы. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационное исследование полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденное постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335 с изменениями от 1 октября 2018г. №1168), а ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.07 – глазные болезни и 14.01.11 - нервные болезни

Официальный оппонент:

профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, доктор медицинских наук,
специальность: 14.01.11 – нервные болезни,
профессор

Камчатнов Павел Рудольфович

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

Камчатнов Павел Рудольфович

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России,
117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1
тел.: (495) 434-1422

e-mail: rsmu@rsmu.ru

