

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научной работе
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России
доктор биологических наук
профессор РАН Д.В. Ребриков



2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России о научно-практической значимости диссертации Исмаиловой Сайкал Баатырбековны на тему: «Динамика когнитивных расстройств при противопаркинсонической (L-ДОФА) терапии и динамика нарушений ходьбы при нелекарственной коррекции у пациентов с болезнью Паркинсона» по специальности 3.1.24. - Неврология

Актуальность исследования

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности после болезни Альцгеймера нейродегенеративным заболеванием. Заболеваемость в мире составляет 16-19 случаев на 100 000 населения в год (Twelves D., et al. 2003), с возрастом распространённость увеличивается, и так в группе старше 65 лет увеличивается в 6-10 раз, достигая 1289-1500 случаев на 100 000 населения (Van Den Eeden S.K., 2003). Заболеваемость в России составляет от 8,6 до 16,3 случаев на 100 000 населения в год (Левин О.С., 2016). Средний возраст дебюта БП приходится на 60-65 лет, и у 4-10% больных отмечается ранний дебют в возрасте до 40 лет (Factor S.A., Weiner W.J., 2008). Таким образом, распространённость БП напрямую связана с возрастом.

Клинический симптомокомплекс БП включает ряд патогномоничных моторных и немоторных проявлений, которые в зависимости от стадии, формы и тяжести течения заболевания выражены в разной степени. Наиболее инвалидизирующими среди моторных проявлений БП являются нарушения ходьбы и постуральная неустойчивость, которые в меньшей степени подвержены влиянию противопаркинсонической терапии и требуют дополнительной немедикаментозной коррекции. Существующие методы коррекции нарушений ходьбы представлены в виде различных вариаций темпо-ритмической коррекции (Thaut M.H. et al., 1996; Похабов Д.В. и др., 2012), танц-терапии (Hasan S.M. et

al., 2022), китайской гимнастики тай-чи (Yu X., 2021), скандинавской ходьбы, компьютеризированных методов с применением виртуальной реальности или биологической обратной связи. Несмотря на наличие разнообразных методов коррекции нарушений ходьбы при БП, поиск новых оригинальных решений с учетом нейрофизиологических особенностей локомоции пациента с БП является актуальной задачей современной неврологии и нейрореабилитации.

Не в меньшей степени влияние на качество жизни пациентов оказывают немоторные проявления, в частности, когнитивные нарушения, которые носят прогрессирующий характер и требуют своевременной диагностики и коррекции. При нейропсихологическом обследовании у 95% пациентов с БП выявляются когнитивные расстройства, которые чаще всего имеют легкую или умеренную степень выраженности. По данным проспективных исследований прогрессирование когнитивных нарушений до степени деменции наблюдается у 78,2% пациентов с БП (Aarsland D. et al., 2021). Фенотип когнитивных расстройств представлен преимущественно в виде лобно-подкорковых нарушений, однако рядом исследователей выявлено наличие задне-коркового фенотипа у пациентов с БП, когда преобладают нарушения памяти, речи и зрительно-пространственных функций. Определение истинного паттерна когнитивных нарушений при БП является сложным, но диагностически и прогностически важным аспектом при ведении пациентов с данным заболеванием.

Значительный эффект применения препаратов леводопы для коррекции проявлений гипокинезии и других моторных проявлений БП является широко известным фактом, однако их влияние на немоторные проявления, в частности, на когнитивные нарушения остается недостаточно изученным. Перспектива изучения влияния дофаминергической терапии на когнитивный статус пациента с БП позволит найти единые конечные точки воздействия и даст возможность найти способы взаимной коррекции данных нарушений. Особенности течения, сложная схема терапии болезни, флуктуативность проявлений в зависимости от времени приема противопаркинсонических препаратов требуют учета влияния данных факторов при проведении оценки когнитивных расстройств у пациентов с БП. В настоящее время нет единого подхода к проведению нейропсихологического тестирования у пациентов с БП с учетом возможных немоторных флуктуаций. Связь двигательных и когнитивных нарушений при БП изучена недостаточно, нуждаются в уточнении механизмы их развития в аспекте возможного единства патогенеза, зависимость от медикаментозных и немедикаментозных методов терапии с целью разработки подходов к их взаимной коррекции.

Таким образом, представленная диссертационная работа, посвященная оценке динамики когнитивных нарушений в процессе медикаментозного лечения L-ДОФА препаратами и функции ходьбы в процессе целенаправленной её коррекции с использованием авторского метода активизации фазы у пациентов с БП, является актуальной для современной неврологии.

Новизна исследования и полученных результатов

Новизна диссертационной работы автора заключается в оригинальном подходе к исследованию когнитивных нарушений и нарушений ходьбы у пациентов с БП с позиции единства механизма развития данных нарушений и рассмотрения возможности их взаимной коррекции в перспективе. Проведен трудоемкий количественный и качественный анализ когнитивных нарушений пациентов с БП 2,0–3,0 стадиями по модифицированной шкале Хен-Яра на разных фазах действия препаратов леводопы – на «пике» и на «исходе» действия леводопы, что позволило выявить те элементы когнитивных нарушений, которые являются «динамичными» в ответ на применение L-ДОФА препаратов. Обоснована необходимость учета времени приема препаратов леводопы и целесообразность проведения нейропсихологического тестирования на «пике» дозы леводопы у пациентов с 2,0–3,0 стадиями БП по шкале Хен-Яра.

На основании комплексного анализа нарушений ходьбы с применением функциональных шкал, инструментальных методов, в том числе трехмерного видеоанализа движений, представлены особенности патологического стереотипа ходьбы пациентов с 2,0–3,0 стадиями БП по шкале Хен-Яра, в частности, представленные изменениями в фазе переноса, которые можно считать наиболее важными в аспекте коррекции нарушений ходьбы. С учетом данных особенностей разработана новая методика коррекции патологического стереотипа ходьбы при БП, основанная на активизации фазы переноса, которая приводит к достоверному уменьшению проявлений гипокинезии и улучшает функцию ходьбы у пациентов с болезнью Паркинсона 2,0–3,0 стадиями по Хен-Яра. Подтверждена гипотеза о возможности коррекции синдрома в целом при точечном воздействии на его отдельные проявления.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, являются обоснованными, поскольку основываются на достаточном количестве клинического материала. В исследование включено 123 пациента с БП - 28 (22,76 %) мужчин и 95 (77,24 %) женщин. Согласно дизайну и целям исследования участники

были разделены в две группы. В первой группе оценивалось влияние L-ДОФА препаратов на когнитивный статус пациентов с БП, а во второй группе - оценка эффективности применения авторского метода коррекции нарушений ходьбы (метод активизации фазы переноса – метод АФП) в сравнении с контрольной группой.

Оценка когнитивных нарушений в группах Ia (пик-исход) и Ib (исход-пик) проводилась зеркально, что позволило минимизировать вероятность недостоверных выводов, исключались пациенты с возможной псевдодеменцией. В группе II проводилась сравнительная оценка эффективности применения авторского метода АФП с группой контроля, в том числе с оценкой сохранения эффекта в катамнезе. В диагностике когнитивных нарушений применялся комплекс шкал, позволяющий качественно и количественно оценить степень выраженности и профиль когнитивных расстройств. В диагностике двигательных нарушений применялись функциональные шкалы, объективные инструментальные методы в виде лазерного анализатора кинематических параметров ходьбы (метод ЛА-1) и трехмерного видеоанализа движений. Статистическая обработка представленного материала проведена с использованием набора адекватных методов статистического анализа. Сформулированные выводы полностью соответствуют поставленной целям и задачам.

Достоверность полученных результатов

Достоверность полученных результатов диссертационной работы подтверждается репрезентативностью и достаточным объемом выборки, грамотно разработанным дизайном исследования с учетом поставленной цели и задач, правильно сформированными критериями включения и исключения пациентов, применением современных методов исследования, а также корректными методами статистического анализа данных.

Научная и практическая ценность диссертации

Научная значимость работы заключается в подтверждении определённого единства в патогенезе моторных и немоторных (когнитивных) нарушений, в частности гипокинезии и когнитивных расстройств при БП, что установлено выявлением динамики когнитивных нарушений на «пике» и «исходе» действия препаратов леводопы, что повторяет закономерности динамики моторных проявлений в ответ на применение L-ДОФА препаратов. Подтверждена гипотеза о возможности коррекции синдрома в целом при точечном воздействии на его отдельные проявления путем применения авторского метода АФП для коррекции нарушений ходьбы и в целом двигательных проявлений БП, как гипокинезия и ригидность. Авторский метод, основанный на активизации

фазы переноса, доказал свою эффективность в уменьшении проявлений гипокинезии, коррекции стереотипа ходьбы у пациентов с БП 2,0–3,0 стадиями по шкале Хен-Яра. Метод запатентован (от 05.05.2017г. №170762 «Аппарат реабилитационный для функциональной терапии ступни»), является простым и удобным в применении, внедрен в практическое здравоохранение. Автором предложены конкретные практические рекомендации по проведению нейропсихологического обследования у пациентов с БП 2,0–3,0 стадиями по модифицированной шкале Хен-Яра, а именно на «пике» дозы препаратов леводопы, таким образом снижается вероятность неверной интерпретации степени выраженности и характера имеющихся когнитивных расстройств.

Личный вклад автора

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе, получены диссертантом самостоятельно на базе кабинетов экстрапирамидной патологии Центра инновационной неврологии, экстрапирамидных заболеваний и ботулинотерапии ФГБУЗ ФСНКЦ ФМБА России и Профессорской клиники КрасГМУ (г. Красноярск). На этапе планирования научной работы соискатель непосредственно принимала участие в разработке дизайна исследования, постановке цели и задач. В соавторстве соискателем разработана авторская методика коррекции ходьбы при БП (метод АПФ); разработана методика проведения нейропсихологического обследования пациентов с БП с помощью функциональных шкал для количественной и качественной оценки когнитивных функций. Комплекс методов исследований и тренировки, направленные на коррекцию ходьбы в группе II, проводились соискателем самостоятельно. Соискателем разработана и заполнена вся база данных исследования, проведена статистическая обработка данных, формулирование выводов и практических рекомендаций.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 172 страницах машинописного текста, иллюстрирована 32 таблицами и 22 рисунками, содержит из введения, обзора литературы по теме работы (1 глава), описания методов исследования (2 глава), изложения собственных результатов (3, 4 главы), обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, который включает 249 источников, из них 40 отечественных и 190 иностранных источников, а также 19 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы, 2 клинических наблюдения. Текст диссертации

написан четким языком, стилистически выверен. Материал изложен в логической последовательности, результаты исследования базируются на достаточной выборке. Иллюстративный материал и таблицы наглядны и выполнены на высоком уровне.

Во введении обозначена актуальность проблемы, четко сформулированы цель и задачи исследования. Определена научная новизна и практическая значимость результатов исследования, выдвинуты положения, выносимые на защиту.

В первой главе компетентно и четко изложены современные представления об этиологии, эпидемиологии, патогенезе, диагностике и лечению БП.

Во второй главе представлено детальное описание материалов и методов исследования, четко сформулированы критерии включения и исключения для каждой группы, грамотно разработан дизайн исследования.

В третьей главе представлены собственные результаты оценки динамики нарушений когнитивных функций у пациентов с 2,0–3,0 стадиями БП по шкале Хен-Яра на фоне приема препаратов леводопы с учетом времени действия последнего: установлено статистически значимое ухудшение когнитивного статуса на «исходе» действия леводопы в группе «Ia» – на «пике» L-ДОФА терапии были зарегистрированы умеренно-легкие когнитивные расстройства по шкалам MMSE, FAB, MoCA, SCOPA-COG и в динамике спустя 6 месяцев на «исходе» L-ДОФА терапии были выявлены умеренно-выраженные когнитивные расстройства лобно-подкоркового типа. В другой группе («Ib»), где проводилась «зеркальная» оценка, было выявлено статистически значимое улучшение когнитивного статуса до нормы при повторном исследовании через 6 месяцев на «пике» действия препаратов леводопы, а при первой оценке на «исходе» действия леводопы выявлялись умеренно-легкие когнитивные нарушения по данным шкал MMSE, FAB, MoCA, SCOPA-COG.

В четвертой главе представлены результаты диагностики и оценки эффективности методов коррекции нарушений ходьбы у пациентов с 2,0–3,0 стадиями БП по шкале Хен-Яра – авторского метода АФП и метода «свободной ходьбы». Авторская методика, основанная на активизации фазы «заднего толчка» доказала свою эффективность в коррекции не только объективных параметров ходьбы как длина шага, время шага, скорость ходьбы и показатели вариабельности шага, но и статистически достоверно снижала выраженность моторных проявлений, улучшала состояние равновесия и снижала риск падений по данным шкал BBS, DGI и UPDRS-III. Метод «свободной ходьбы» у пациентов с БП достоверного улучшения кинематических параметров ходьбы не продемонстрировал, а сравнительный анализ эффективности методов коррекции ходьбы по

результатам шкал BBS, DGI и UPDRS–III между основной и контрольной подгруппами показал большую эффективность авторского метода АФП у пациентов с 2,0–3,0 стадиями БП по шкале Хен-Яра.

Выводы и практические рекомендации сформулированы четко и отражают ответы на вопросы, поставленные в задачах исследования.

Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах

По материалам диссертации опубликовано 19 работ, в том числе 8 статей в журналах, рекомендованных перечнем ВАК Минобрнауки РФ. Получен 1 патент на изобретение. Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на 16 научно-практических конференциях. Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения, результаты и выводы диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы, выводы и практические рекомендации могут быть рекомендованы для работы практикующих врачей неврологов, специалистов кабинетов экстрапирамидной патологии, нейропсихологов, врачей ЛФК, врачей физической и реабилитационной медицины (ФРМ). Материалы, полученные в ходе исследования, и научные положения могут быть использованы также в образовательной деятельности кафедр нервных болезней и ФРМ системы высшего и дополнительного профессионального образования, в качестве научно-методических рекомендаций при подготовке врачей и ординаторов в системе последиplomного образования.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Недостатки оформления несущественны и представлены некоторыми стилистическими погрешностями, не снижающими научной значимости исследования.

Указанные замечания не снижают качество исследования и не влияют на главные теоретические и практические результаты диссертации.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Исмаиловой Сайкал Баатырбековны «Динамика когнитивных расстройств при противопаркинсонической (L-ДОФА) терапии и динамика нарушений ходьбы при нелекарственной коррекции у пациентов с болезнью Паркинсона» является законченной и самостоятельной научно-квалификацион-

ной работой, в которой содержится решение актуальной задачи, имеющей существенное значение для неврологии и нейрореабилитации: установлено наличие динамики когнитивных функций на фоне приема препаратов L-ДОФА и предложен принципиально новый эффективный метод коррекции функции ходьбы у пациентов с БП, основанный на активизации фазы переноса.

Диссертационная работа Исмаиловой Сайкал Баатырбековны полностью соответствует требованиям, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013г. (с изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, её автор Исмаилова Сайкал Баатырбековна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. – Неврология.

Отзыв на диссертацию обсужден и одобрен на совместном заседании сотрудников кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, протокол № 1 от «29» августа 2023 года.

Заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России доктор медицинских наук, профессор, акад

Гусев Евгений Иванович

Даю согласие на сбор и обработку личных

Гусев Евгений Иванович

Подпись заведующего кафедрой неврологии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России Е.И. Гусева заверяю.

и медицинской генетики
огова» Минздрава России

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России
кандидат медицинских наук

,
Гемина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
Тел.: +7 (495) 434-03-29 e-mail: rsmu@rsmu.ru