

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Федоровой Наталии Владимировны на диссертационную работу Шипиловой Натальи Николаевны «Клинико-генетическое исследование импульсивно-компульсивных расстройств у больных болезнью Паркинсона» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни

Актуальность избранной темы

Болезнь Паркинсона (БП) наряду с двигательными нарушениями проявляется большим количеством немоторных симптомов, среди которых важное клиническое значение имеют импульсивно-компульсивные расстройства (ИКР), включающие в себя гиперсексуальность, патологическое переедание, безудержное совершение покупок, патологическую игроманию, пандинг, хоббизм и дофаминовый дисрегуляционный синдром. Данные о распространенности ИКР противоречивы и частота их встречаемости варьирует в широких пределах. Симптомы ИКР часто пропускают, поскольку их довольно трудно распознать на начальных этапах. Вместе с тем, ИКР могут значительно ухудшать показатели качества жизни больных БП и их родственников, способствовать усугублению психологического стресса, депрессии, тревоги и нарушений сна.

Цель настоящего исследования состояла в изучении частоты, клинических проявлений и генетического исследования ИКР у больных БП, получающих дофаминергическую терапию.

Учитывая поставленную цель и значимость научных и практических задач, решаемых в диссертации для ее достижения, данное исследование является актуальным.

Научная новизна основных результатов работы

В работе впервые на российской популяции проведено клинико-генетическое исследование пациентов с БП и ИКР, и определены потенциальные генетические маркеры риска развития данных немоторных

проявлений. Изучены ИКР у пациентов с недавно диагностированной БП, а также частота развития ИКР в течение первого года приема дофаминергической терапии.

Впервые подробно было исследовано влияние личностных характеристик пациентов с БП на развитие ИКР. Выявлен тип темперамента, эмоциональной устойчивости, психологический портрет и структура импульсивности у пациентов с ИКР при БП. Детально проанализированы эмоционально-аффективные нарушения и расстройства сна у больных БП, течение которых осложнилось ИКР.

Предложено разделение ИКР по степени тяжести, подробно изучены и описаны некоторые ассоциированные с ИКР поведения (пандинг, хоббизм, комбинация различных поведенческих нарушений).

Практическая значимость и рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Раннее выявление ИКР позволит скорректировать схему лечения больных с БП, что, в свою очередь, снизит риск развития эмоционально-аффективных расстройств, нарушений сна, социальную дезадаптацию пациентов. В работе было доказано, что для скрининга ИКР оправдано использование QUIP-опросников. При обнаружении поведенческих расстройств рекомендовано дополнительно применять международные критерии диагностики каждого в отдельности клинического типа ИКР.

Результаты проведенной работы свидетельствуют о высокой значимости личностного профиля пациентов с БП в развитии ИКР, выявляют определенную роль генетических ассоциаций. Полученные данные позволяют при выявлении определенного психологического типа личности, высокой преморбидной импульсивности пациента, выделить его в группу повышенного риска развития ИКР и заранее исключить или уменьшить дозу препаратов, способствующих развитию подобных нарушений.

Результаты диссертационной работы Н.Н. Шипиловой могут быть использованы в клинической практике, а также в образовательном процессе студентов, ординаторов и аспирантов по специальности нервные болезни.

Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом

Работа изложена на 223 страницах машинописного текста, содержит 50 таблиц, 26 рисунков и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, 2 клинических примеров, списка литературы, насчитывающего 290 источников (в том числе 36 отечественных и 254 зарубежных).

Во «Введении» автором отражено общее состояние проблемы, которой посвящена данная диссертационная работа, даны формулировки цели и поставленных задач, представляющих научную новизну и практическую значимость работы.

Глава «Обзор литературы» написана хорошим литературным языком и детально структурирована. В первой подглаве освещены литературные данные о частоте встречаемости ИКР у пациентов с БП и в общей популяции. Во второй подглаве описаны основные определения, классификация и клинические проявления ИКР и ассоциированных с ними состояния, которые наиболее часто встречаются у пациентов с БП. Третья подглава посвящена патогенезу развития ИКР у больных с БП, получающих дофаминергическую терапию. В четвертой подглаве рассматриваются факторы риска развития поведенческих нарушений, возникающих у пациентов с БП; в ней подробно описана роль полиморфных вариантов генов, вовлеченных в патогенез БП и ИКР. Пятая подглава посвящена таким коморбидным с ИКР состояниям, как эмоционально-аффективные расстройства и нарушения сна.

Автором указаны и проанализированы как уже известные, так и самые последние (с точки зрения времени публикации) источники, включая 2017-2018 гг., что свидетельствует о том, что автор глубоко проработал изучаемую

тему и обоснованно сформулировал цель и задачи проведенного исследования.

Во второй главе «Материал и методы исследования» детально описан дизайн исследования. В ходе работы был проведен скрининговый опрос 386 пациентов с БП, удовлетворяющих клиническим диагностическим критериям Банка мозга общества БП Великобритании. Симптомы ИКР были выявлены у 78 пациентов. После отбора пациентов согласно критериям включения и исключения, основную группы больных составили 49 человек с БП, течение которых осложнилось ИКР. Группу контроля составили 36 больных с БП без признаков ИКР. Было проведено комплексное клиническое, нейропсихологическое и молекулярно-генетическое исследование пациентов обеих групп.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований и состоит из трех подглав, отражающих общую структуру ИКР у пациентов с БП, получающих дофаминергическую терапию, по результатам использования QUIP-опросников, диагностических критериев.

В четвертой главе представлена клиничко-неврологическая характеристика обследованных больных. В первой подглаве автор подробно описывает выявленные в результате исследования клинические проявления ИКР. Во второй подглаве проводится углубленная оценка влияния возраста, пола, уровня образования, типа профессии, семейного положения, вредных привычек и отягощенного анамнеза по ИКР у пациентов с БП на развитие данных нарушений. Третья подглава описывает результаты выявленных двигательных нарушений и резюмирует оценку качества жизни пациентов с БП и с ИКР. В четвертой подглаве проанализирована связь между развитием ИКР и тревожно-депрессивными расстройствами у пациентов с БП, подробно описана частота встречаемости данных коморбидных состояний в зависимости от степени выраженности эмоционально-аффективных нарушений у данной группы больных. Пятая подглава посвящена оценке нарушений сна (трудности при засыпании, фрагментация сна, повышенная

дневная сонливость, нарушения поведения в фазу быстрого сна, СБН) у пациентов с БП и с ИКР.

Пятая глава посвящена описанию нейропсихологического статуса отобранных пациентов с подробной оценкой эмоциональной устойчивости, типа темперамента, интравертированности, нейротизма. Представлена структура импульсивности по шкале Баррата у пациентов с ИКР и проведен сравнительный анализ полученных данных с результатами обследования группы контроля.

В шестой главе оценивается влияние дофаминергической терапии на развитие ИКР.

Седьмая глава диссертационной работы посвящена молекулярно-генетическому исследованию, поиску возможных ассоциаций полиморфных вариантов генов, участвующих в развитии БП и ИКР.

Результаты исследования подкреплены наглядными рисунками и таблицами, полноценной статистической обработкой, что не вызывает сомнений в достоверности полученных данных, на основе которых были сделаны последующие выводы. В главе «Заключение» подробно обсуждаются полученные результаты и проводится их сопоставление с уже имеющимися литературными данными. Выводы сформулированы четко и логично, отражают результаты работы и полностью соответствуют поставленным задачам.

Работа дополнена клиническими примерами, наглядно демонстрирующими возможные проявления ИКР у пациентов с БП, получающих дофаминергическую терапию. Все вышесказанное позволяет сделать вывод о высоком методическом уровне и завершенности диссертационной работы в целом.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В процессе выполнения работы автор изучил данные большого числа как отечественных, так и зарубежных литературных источников. Объем

проведенных исследований достаточен, результаты подробно проанализированы, выводы логично вытекают из данных проведенной работы, научно обоснованы и имеют теоретическую и практическую направленность. Объем выборки, наличие контрольных групп, корректное использование методов статистической обработки данных и анализ обширного статистического материала в достаточной степени обеспечивают достоверность полученных результатов.

Несмотря на общую высокую оценку диссертационной работы, следует остановиться на некоторых **замечаниях**:

1. В качестве критериев диагностики болезни Паркинсона более целесообразно было бы использовать новые критерии Международного общества расстройств движений 2013 г.
2. Наиболее значимая научная новизна работы заключается в клинико-генетическом анализе больных болезнью Паркинсона с импульсивными расстройствами. Эту позицию, отражающую и название самой диссертации, следовало бы указать первой.
3. Обращает на себя внимание излишний объем диссертационной работы.

Однако данные замечания не имеют принципиального значения и не снижают высокой оценки работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом выполненная работа актуальна, имеет научную новизну и большую практическую значимость. Диссертация Шипиловой Натальи Николаевны «Клинико-генетическое исследование импульсивно-компульсивных расстройств у больных болезнью Паркинсона» под руководством д.м.н., профессора Катунинной Елены Анатольевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком уровне, и соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением

Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., №1024 от 28.08.2017 г.), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - нервные болезни.

Официальный оппонент:

Д.м.н., профессор кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России терапии

д.м.н. (14.01.11), профессор

Н.В. Федорова

Подпись д.м.н., профессора Н.В. Федоровой заверяю:

Ученый секретарь

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

к.м.н., профессор

«14» 03 2019 года



Л.М. Савченко

Адрес: Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. Телефон: +7 (499) 252-21-04. Адрес электронной почты: rmapo@rmapo.ru. Интернет-сайт: www.rmapo.ru