

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ НЦН

академик РАН, д.м.н., профессор

М.А. Пирадов



2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии»

о научно-практической значимости диссертации

Шипиловой Натальи Николаевны на тему «Клинико-генетическое исследование импульсивно-компульсивных расстройств у больных болезнью Паркинсона», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11- нервные болезни

Актуальность темы исследования

В последние годы изучение немоторных проявлений одного из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний – болезни Паркинсона (БП) – вышло на качественно более высокий уровень в связи с новыми возможностями генетических, нейровизуализационных и других современных технологий. Именно в рамках данного направления, применительно к импульсивно-компульсивным расстройствам (ИКП) как одному из ключевых немоторных проявлений БП, выполнено диссертационное исследование Н.Н. Шипиловой. Учитывая разнообразные клинические проявления данных нарушений, их тяжело распознать на начальных этапах развивающейся патологии. Помимо этого, одной из основных причин низкой выявляемости ИКР является сложность их диагностики, связанная с неосведомленностью врачей и пациентов о данных поведенческих отклонениях. Ранее обнаружение симптомов этих расстройств позволяет предотвратить неблагоприятные психологические, социальные, правовые и экономические последствия. Поскольку нарушения импульсного контроля значительно ухудшают показатели повседневной активности и качества жизни пациентов с БП, способствуют усугублению

психологического стресса, депрессии, тревоги и нарушений сна, информированность о клинических аспектах, факторах риска, патофизиологии и лечении ИКР имеет важное значение и является чрезвычайно актуальной.

Связь темы диссертации с планом научных исследований

Диссертационная работа Н.Н. Шипиловой выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Полученные автором результаты, сформулированные в диссертации выводы и практические рекомендации, несомненно, характеризуются новизной и представляют значительный интерес. В диссертационной работе Н.Н. Шипиловой были подробно описаны данные о частоте, характере, структуре ИКР, их основных факторах риска. В работе Н.Н. Шипиловой отображено, что нарушения импульсного контроля довольно часто встречаются у пациентов с БП. Автору удалось показать, что структура ИКР не гомогенна, и у большого количества больных отмечается наличие комбинаций различных типов поведенческих расстройств. Автор продемонстрировал тесную связь ИКР с заместительной дофаминергической терапией. Было выявлено, что риск развития поведенческих нарушений у пациентов с впервые диагностированной БП низкий, и в течение первого года лечения данный показатель увеличивается лишь до 1.03 раза. В диссертационной работе четко обосновано влияние преморбидных биологических факторов (молодой возраст развития БП) и личностных характеристик (эмоционально неустойчивый тип темперамента, высокий уровень нейротизма, импульсивности, развитое творческое мышление) на возникновение нарушений импульсного контроля у рассматриваемых больных.

Важный акцент в работе сделан на изучение молекулярно-генетических основ развития ИКР: автор предпринял поиск ассоциаций с полиморфными вариантами генов, с большой вероятностью вовлеченными в патогенез БП и ИКР. Выявлен дополнительный значимый генетический фактор риска их развития у рассматриваемых пациентов (носительство неблагоприятного аллеля в SNP-сайте rs6275 гена *DRD2*). Эти новые данные имеют не только фундаментально-теоретическое значение, но и ясную перспективу для внедрения в практику соответствующего метода прогностического

тестирования с целью коррекции схемы лечения и снижения риска развития ИКР у пациентов с БП.

Н.Н. Шипилова провела подробный корреляционный анализ ИКР у больных, страдающих БП, с эмоционально-аффективными нарушениями и расстройствами сна (трудности при засыпании, фрагментация сна, повышенная дневная сонливость, нарушения поведения в фазу быстрого сна, синдром беспокойных ног). В работе было показано, что у лиц, страдающих ИКР, статистически значимо чаще развиваются данные коморбидные нарушения.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием информативных методов исследования. Высокая степень достоверности результатов работы обеспечивается современными методами статистической обработки, всесторонним охватом отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, достаточным объемом выборки и наличием контрольных групп для клинического и генетического анализов. Выводы и практические рекомендации аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам.

Значимость результатов исследования для науки и клинической практики

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что на основании результатов проведенной работы получено представление о частоте встречаемости, характере, структуре и основных факторах риска ИКР у больных БП на фоне приема дофаминергической терапии. Важным аспектом теоретической значимости является определение частоты встречаемости поведенческих расстройств у больных с впервые диагностированной БП, и определение риска развития ИКР в течение первого года лечения. Также особую важность имеют теоретические данные, полученные относительно влияния личностных характеристик, уровня нейротизма, импульсивности, экстравертированности на развитие ИКР при БП.

Выявление потенциальных генетических факторов риска развития ИКР у больных БП, а также использование скрининговых опросов, направленных на обнаружение данных поведенческих расстройств, дает возможность раннего выявления ИКР у рассматриваемых пациентов. Несомненно, это позволит своевременно

корректировать терапию с изменением доз дофаминергических препаратов и использовать лекарственные препараты, корректирующие коморбидные с ИКР расстройства, улучшая качество жизни пациентов БП и их родственников.

Личный вклад автора

Автор лично участвовал в выборе темы научного исследования, его планировании, разработке цели и задач. Самостоятельной работой автора является анализ современных литературных источников. В ходе работы Н.Н. Шипиловой было проведено комплексное обследование больных, включающее в себя сбор анамнеза, подробный неврологический осмотр, забор венозной крови для генетического исследования. Н.Н. Шипиловой был тщательно изучен нейропсихологический статус больных с использованием шкал и тестов для оценки состояния эмоционально-аффективных нарушений, расстройств сна, специализированной шкалы импульсивности Баррата и личностного опросника Айзенка. Статистическая обработка данных, формирование выводов и практических рекомендаций выполнены автором самостоятельно.

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов и выводов

Результаты исследования, выводы и практические рекомендации диссертации могут быть использованы в практической деятельности неврологических отделений для больных БП. Материалы исследования могут быть включены в учебный процесс при проведении семинаров и чтении лекций студентам, клиническим ординаторам и практическим врачам по соответствующим разделам неврологии.

Результаты исследования внедрены в практическую работу неврологических отделений ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ», а также в процесс лекционного и практического обучения ординаторов, аспирантов и слушателей на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Общая характеристика диссертации

Диссертация изложена на 223 страницах печатного текста и включает введение, обзор литературы, описание материала и методов, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, клинические примеры, список литературы и список сокращений и условных обозначений. Работа иллюстрирована 26 рисунками и содержит 50 таблиц. Библиографический список

содержит 290 источников, из них 36 отечественных и 254 – зарубежных. Диссертация написана грамотным научным языком и легко читается, оформлена в соответствии с существующими требованиями.

В обзоре литературы подробно анализируются актуальные сведения о проблеме ИКР у больных БП. В главе «Материал и методы исследования» представлены характеристики включенных в исследование пациентов, подробно описаны методы исследования и статистической обработки данных. В главах «Результаты собственных исследований» последовательно отражены полученные автором конкретные результаты работы, подкрепленные математическим статистическим анализом: представленные таблицы и рисунки демонстративны и убедительны. В разделе «Заключение» представлено обсуждение полученных в ходе исследования результатов и их сопоставление с литературными данными последних лет. Выводы аргументированы, соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Практические рекомендации логически вытекают из материалов работы.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, отражает ее основные положения, результаты и выводы.

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых журналах, включенных в перечень ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Принципиальных замечаний к содержанию работы и её оформлению нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Шипиловой Натальи Николаевны «Клинико-генетическое исследование импульсивно-компульсивных расстройств у больных болезнью Паркинсона», выполненная под руководством д.м.н., профессора Катунинной Елены Анатольевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи по определению роли факторов риска, преморбидных личностных особенностей в развитии ИКР у больных БП, а также влиянию ИКР на эмоционально-аффективную сферу и качество жизни.

Работа Шипиловой Натальи Николаевны по своей актуальности, новизне, научно-практической значимости соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п.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.

Настоящий отзыв обсужден и принят на заседании научных сотрудников 5-го неврологического отделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии», протокол №2 от «28» февраля 2019 года.

Заместитель директора по научной работе,
зав. отделом исследований мозга ФГБНУ НЦН
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук,
профессор


С.Н. Иллариошкин

Даю согласие на сбор и обработку личных данных

Подпись члена-корреспондента РАН С.Н. Иллариошкина заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ НЦН
кандидат медицинских наук


А.Н. Евдокименко

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д.80; тел. 8(495) 490-22-02; E-mail: center@neurology.ru