

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой неврологии факультета дополнительного профессионального образования института непрерывного образования и профессионального развития федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)), Соловьевой Эллы Юрьевны на диссертационную работу Коберской Надежды Николаевны на тему: «Доумеренное когнитивное снижение», представленную в Диссертационный совет ДСУ 208.001.24 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология

Актуальность диссертационной работы

Одной из важнейших проблем, которая приобретает в настоящее время огромное значение, является возрастное старение населения. Практически во всех странах мира происходит значительное увеличение пожилого контингента населения. В последние годы первостепенное значение приобретают ранняя диагностика и профилактика когнитивных нарушений лиц пожилого возраста. Это имеет не только большое медико-социальное, но и экономическое значение, особенно в рамках разрабатываемого правительством РФ проекта стратегии в отношении граждан пожилого возраста до 2025 г. Начальные проявления когнитивного снижения ассоциированы с высоким риском утяжеления сосудистого заболевания, включая повышенный риск нарушений мозгового кровообращения, а также риск развития деменции даже при безинсультном течении. При изучении заболеваний, сопровождающихся развитием деменции, возникает вопрос – какие симптомы являются начальными и как можно их выявить и оценить. В этом смысле начальные формы когнитивного снижения рассматриваются в континууме деменции.

Судя по материалам современных исследований, представленных в доступных публикациях, целый ряд проблем, связанных с изучением самых начальных форм когнитивного дефицита требует дальнейшей разработки. Несмотря на то, что данные симптомы всегда присутствуют на начальных этапах деменции, эти расстройства практически не отражены в современных классификациях. Все имеющиеся в настоящее время данные о распространенности доумеренного когнитивного снижения у пациентов с

жалобами когнитивного характера и их большой медико-социальной значимости были получены за рубежом. Правильная идентификация и нейропсихологическая оценка доумеренного когнитивного снижения является важной частью клинического подхода как при изучении болезни Альцгеймера, так и при ведении таких пациентов в медицинской практике. Несмотря на попытки группировки различных начальных когнитивных симптомов в кластеры (для облегчения клинико-диагностических исследований), до сих пор еще нет устоявшейся классификации данных нарушений. С другой стороны, несмотря на создание многочисленных оценочных шкал для измерения начальных форм когнитивного дефицита, их клиническая типология и прогностическая значимость остается практически не разработанной. Высокая степень клинического опыта до сих пор имеет решающее значение, как для выявления, так и для определения подходов к лечению и профилактике нарастания когнитивного дефицита.

Таким образом, существует настоятельная необходимость в дальнейшем исследовании проблемы доумеренного когнитивного снижения как в плане уточнения психопатологических характеристик и условий развития, так и в определении клинико-патогенетических корреляций с факторами риска. Требуется разработка алгоритмы ведения пациентов с начальными формами когнитивного снижения, что позволит значительно улучшить контроль за когнитивными симптомами и тем самым профилактировать утяжеление когнитивного дефицита или облегчить бремя болезни как для самих пациентов, так и для их родственников, и тем самым предотвратить или отсрочить необходимость госпитализации.

Диссертационное исследование Коберской Надежды Николаевны посвящено разработке оптимальных подходов к диагностике нарастания когнитивного дефицита и ведения пациентов на основе изучения клинических, нейропсихологических и нейровизуализационных характеристик доумеренного когнитивного снижения и представляется весьма актуальным.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций сформулированных в диссертации

Научные положения, представленные в диссертационной работе Н.Н. Коберской, базируются на результатах исследования репрезентативной группы пациентов (602 пациента в первой части исследования и 283 пациента во второй части исследования). Формирование выборки осуществлялось на основе критериев включения, невключения и исключения из исследования. При проведении исследования были использованы

современные клинические, нейропсихологические, лабораторные, инструментальные методы исследования, что позволило получить объективные сведения о состоянии пациентов с доумеренным когнитивным снижением. Автором разработан оптимальный алгоритм выявления доумеренного когнитивного снижения и ведения пациентов в амбулаторной практике, направленный на снижение вероятности утяжеления когнитивных нарушений у лиц с сердечно-сосудистыми факторами риска, разработаны и успешно применяются в амбулаторной практике рекомендации по когнитивному тренингу пациентов. Методы статистического анализа материала соответствуют задачам, поставленным в исследовании. Выводы и практические рекомендации органично вытекают из результатов проведенного исследования, четко сформулированы, соответствуют поставленной цели и задачам. Результаты исследования внедрены и используются в практике лечебной работы специализированного когнитивного амбулаторного приема УКБ №3 Сеченовского университета в учебно-педагогическом процессе кафедры нервных болезней и нейрохирургии института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского Сеченовского университета. Алгоритм выявления доумеренного когнитивного снижения и ведения данных пациентов в амбулаторной практике внедрен и успешно применяется специалистами Российского геронтологического научно-клинического центра, ООО «Медилюкс - ТМ».

Достоверность и новизна результатов исследования

Достоверность представленных результатов обусловлена достаточным размером выборки пациентов, высоким уровнем методологии исследования, использованием современных клиничко-инструментальных методов диагностики и корректной статистической обработкой полученных данных. Первая часть исследования включала ретроспективную часть - анализ данных пациентов, отвечающих критериям доумеренного когнитивного снижения, обратившихся на специализированный прием – временной интервал 12 лет; и проспективную часть - осмотр пациентов, отвечающих критериям доумеренного когнитивного снижения, обратившихся за амбулаторной помощью– временной интервал 5 лет и включала 602 пациента. Вторая часть исследования частично проводилась в структуре научного гранта РФФИ и включала 182 пациента с доумеренным когнитивным снижением с сердечно-сосудистыми факторами риска, 101 пациента без сердечно-сосудистых факторов риска и 77 лиц контрольной группы. Важным преимуществом работы является динамическое наблюдение за состоянием пациентов и оценка их когнитивного статуса в динамике, что обеспечило дополнительную ценность

исследованию и позволило глубже проанализировать эффективность предложенного алгоритма диагностики и подтвердить значимость доумеренного когнитивного снижения в клинической практике.

Результаты диссертационного исследования Н.Н. Коберской научно обоснованы, получены с применением стандартизированных и валидизированных методик. Обработка полученных результатов исследования произведена в соответствии с рекомендуемыми методами статистического анализа. Использованные методы научного анализа отвечают поставленной цели и задачам диссертационного исследования.

Научная новизна диссертационной работы Н.Н.Коберской состоит в следующем:

- Показано, что выделение субъективного и легкого когнитивного снижения среди доумеренного когнитивного снижения является обоснованным.
- Посредством клинико-психологического анализа установлена гетерогенность доумеренного когнитивного снижения. Определены особенности спектра нейропсихологических симптомов и их представленность при субъективном и легком когнитивном снижении. Выявлена взаимосвязь между различными факторами риска и когнитивными симптомами.
- Проведено исследование с комплексной оценкой зависимости начальных форм когнитивного снижения от возраста, пола пациентов, факторов риска, сопутствующих заболеваний с целью уточнения их особенностей, предикторов дальнейшего течения. У пациентов с доумеренным когнитивным снижением не обнаружено связи возраста с ухудшением памяти, что может быть обусловлено патологическим процессом – цереброваскулярным нарушением, нейродегенеративным процессом или их сочетанием.
- Проведено исследование в динамике взаимоотношения клинических, нейропсихологических, инструментальных, лабораторных показателей, отражающих состояние неврологической, сердечно-сосудистой систем у пациентов с доумеренным когнитивным снижением. Полученные результаты могут свидетельствовать в пользу рассмотрения субъективное когнитивное снижение – легкое когнитивное снижение – умеренное когнитивное расстройство как стадий единого патологического процесса, который может привести к развитию более тяжелого когнитивного дефекта - деменции в будущем. Полученные результаты свидетельствуют, что доумеренное когнитивное снижение является клинически значимым показателем последующего снижения когнитивных функций.
- Нейровизуализационное исследование пациентов с доумеренным когнитивным снижением показало большую выраженность микроангиопатии, атрофии медиальной

височной коры и уменьшение среднего объема гиппокампов у пациентов с легким когнитивным снижением по сравнению с пациентами с субъективным когнитивным снижением, что может быть обусловлено патологическим процессом у этих пациентов – цереброваскулярным нарушением, нейродегенеративным процессом или их сочетанием. -

- Выделены наиболее чувствительные методики нейропсихологического тестирования к выявлению начальных форм когнитивного снижения.
- Разработан оптимальный алгоритм обследования и ведения пациентов с доумеренным когнитивным снижением.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Полученные в ходе диссертационного исследования Коберской Н.Н. данные позволят практикующим врачам – неврологам усовершенствовать диагностику начальных форм когнитивного снижения, оптимизировать ведение этой группы пациентов и профилактировать нарастание когнитивного дефицита вплоть до тяжелых его форм – деменции. Выделение чувствительных нейропсихологических методик имеет клиническое и диагностическое значение при ведении пациентов с когнитивными жалобами и позволяет облегчить процесс диагностики начальных форм когнитивного снижения. Определение значительной роли сердечно-сосудистых факторов риска в развитии когнитивного дефицита позволяет проведение вторичной профилактики нарастания когнитивных нарушений у этой группы пациентов, когда когнитивный дефицит выражен минимально, а специфического лечения этих нарушений нет. Выявлено, что эмоционально-аффективные расстройства значимо больше представлены у пациентов с субъективным когнитивным снижением, а наличие депрессии отрицательно влияет преимущественно на внимание и скорость психических процессов. Полученные результаты позволяют своевременно выявлять данные нарушения у пациентов с когнитивными жалобами и проводить их коррекцию. Совершенствование представлений об этиологии, диагностике, динамике клинических проявлений и факторах риска нарастания когнитивного дефицита способствует лучшему пониманию патогенеза когнитивных нарушений и определяет подходы к ведению и терапии этих состояний.

Результаты исследования могут быть рекомендованы для внедрения в рамках образовательных программ подготовки врачей-неврологов на профильных кафедрах медицинских вузов в процессе обучения студентов, клинических ординаторов, аспирантов по специальности 3.1.24. Неврология.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа Коберской Н.Н. выполнена по специальности 3.1.24. Неврология и по всем критериям соответствует паспорту данной специальности.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По теме диссертационной работы опубликовано 16 печатных работ, отражающих полностью содержание диссертации, в том числе 4 работы в изданиях, входящих в Перечень рецензируемых изданий Сеченовского Университета, 12 статей в научных журналах, индексируемых в МБД (Scopus, Web of Science).

Структура и содержание диссертации, ее завершенность

В «Введении» диссертации отражена актуальность темы исследования и обоснован выбор темы, точно определены цели и задачи диссертационного исследования, описана научная новизна и практическая значимость результатов работы.

В первой главе представлен обзор современной отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. Обсуждаются вопросы концепции, терминологии и критериев доумеренного когнитивного снижения. Приводятся данные о методологии выявления начальных форм когнитивного снижения, обсуждаются факторы, возможно влияющие на развитие доумеренного когнитивного снижения.

Глава «Материалы и методы» содержит общую характеристику собственного исследования, описаны критерии включения, невключения и исключения пациентов из исследования. Приводится подробная клиническая характеристика обследованных групп пациентов. Описана методология нейропсихологического обследования пациентов, лабораторных, инструментальных методов исследования. Указаны методы статистического анализа полученных данных.

В третьей главе приведены результаты собственного исследования с их обсуждением. Глава содержит подробную информацию о данных клинического исследования, нейропсихологического, лабораторного и инструментального обследования, проведенных в исследованной выборке пациентов с начальными формами когнитивного снижения. Проведен анализ полученных в исследовании данных в сопоставлении с мировым опытом изучения когнитивных нарушений. Представлены результаты статистического анализа полученных данных. Вся информация хорошо иллюстрирована.

В главе «Заключение» автор обобщает полученные данные, рассматривает этиологические факторы, факторы риска нарастания когнитивного дефицита и возможные механизмы патогенеза доумеренного когнитивного снижения. Исследование пациентов в динамике показало, что выделение доумеренного когнитивного снижения имеет большое клиническое значение для профилактики нарастания когнитивного дефицита. Предложен алгоритм диагностики доумеренного когнитивного снижения, что позволяет оптимизировать обследование пациентов с начальным когнитивным дефицитом.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из изложенного материала. На основе данных, полученных в исследовании, сформулированы практические рекомендации, которые будут способствовать повышению уровня диагностики и лечения когнитивных нарушений.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации в полной мере отражает основные положения исследования. Материал автореферата и диссертации изложен доступно, грамотно и последовательно. Содержит достаточное количество таблиц и иллюстраций.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Коберской Н.Н. имеет научную новизну и реальную практическую значимость. Исследование проведено на высоком методологическом уровне, выполнен глубокий анализ и интерпретация полученных результатов. Преимуществами исследования являются наличие большой выборки пациентов (602 человека в первой части и 283 пациента во второй части исследования), использование современных методов клинической, нейропсихологической, лабораторной и инструментальной диагностики. Это позволило автору получить данные об особенностях каждой из форм доумеренного когнитивного снижения – субъективного и легкого когнитивного снижения, оптимизировать диагностику этих состояний и ведение пациентов в клинической практике. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению работы нет.

В порядке дискуссии хотелось бы уточнить следующие моменты:

1. Из диссертации: «Полученные нами данные могут свидетельствовать о комплексном сосудистом и нейродегенеративном процессе в развитии ДУКС с вероятными межиндивидуальными различиями пациентов, что указывает на необходимость

сочетанного клинико-психологического и лабораторно-инструментального обследования пациентов уже на этапе ДУКС с целью индивидуализированного лечения и профилактики нарастания когнитивного дефекта».

Вопрос: Какое индивидуальное лечение при комплексном сосудистом и нейродегенеративном процессе может быть рекомендовано? Целесообразно ли использование АХЭ-препаратов и обратимых ингибиторов NMDA-рецепторов

2. Из диссертации: «По результатам исследования пациентов с ДУКС в динамике через 1 год у 70% пациентов сохранялось стабильное состояние, у 30% пациентов отмечалось нарастание когнитивного дефицита, из них у 20 % пациентов когнитивные нарушения достигли степени УКР, причем треть из них составили пациенты с СКС».

Вопрос: есть ли данные о лечении этих пациентов? Какова характеристика этой группы динамического наблюдения?

3. Согласно полученным Вами данным «у пациентов с носительством гена APOE ϵ 4 сочетание нейровизуализационных данных с показателями памяти может отражать развивающийся нейродегенеративный процесс».

Вопрос: Какова была динамика когнитивных изменений у этих пациентов за 1 год?

4. Замечание (не влияющее на ценность диссертационной работы) к разделу 3.2.11. Исследование пациентов с доумеренным когнитивным снижением в динамике.

Целесообразно было представить характеристику данной группы по носительству APOE ϵ 4 и мрт - признаков атрофии головного мозга для анализа динамики когнитивных изменений.

Заключение о соответствии диссертации и автореферата требованиям

«Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа Надежды Николаевны Коберской на тему: «Доумеренное когнитивное снижение» является самостоятельной, законченной научно-квалифицированной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной проблемы - разработки оптимальных подходов к диагностике нарастания когнитивного дефицита и ведения пациентов на основе изучения клинических, нейропсихологических и нейровизуализационных характеристик доумеренного когнитивного снижения, имеющей важное значение для неврологии.

По своей актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне, практической значимости и реализации результатов диссертационная работа соответствует

