

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Нестеровой Марины Валентиновны на диссертационную работу Цепилова Сергея Владимировича «Изучение нейротрофических факторов у пациентов с когнитивными нарушениями в процессе бальнеогрязелечения», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.11 – нервные болезни

Актуальность диссертационной работы

Актуальность настоящего исследования не вызывает сомнений в связи с широкой распространённостью когнитивных нарушений среди лиц пожилого возраста. Учитывая демографические тенденции, рост продолжительности жизни и улучшение выживаемости при сердечно – сосудистых заболеваниях, ожидаемо повышается количество пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями. Современные представления позволяют рассматривать этиологию возникновения ишемических изменений при хронической ишемии мозга (ХИМ), как нарушение баланса синтеза и функционирования нейротрофинов. Нейротрофические факторы в частности BDNF отвечает за состояние нейрональной пластичности и синаптогенеза в гиппокампе. Воздействие на нейротрофические факторы, процессы нейрогенеза и выживаемость нейронов открывает дополнительные возможности терапии когнитивных нарушений. В этой связи в последние годы повысился интерес к методикам лечения, обладающим мультимодальным механизмом действия: метаболическим, вазоактивным и нейропротективным. В тоже время изучение воздействия физических немедикаментозных природных факторов является перспективным направлением при данной патологии. Автор поставил цель: изучить клинико-неврологический, эмоциональный, когнитивный статус и количественное содержание нейротрофических

факторов BDNF, CNTF в сыворотке крови у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями до и после различных видов бальнеогрязелечения в условиях курорта «Ключи», которая без сомнения является актуальной.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность научных положений диссертации С.В. Цепилова подтверждается достаточным объёмом клинических наблюдений, комплексным исследованием пациентов, использованием современных методов статистической обработки, а так же применяемой в работе методологией, а именно: использование современных клинических и шкальных методов оценки результатов реабилитации. Данный подход позволил автору установить эффективность различных методик бальнеогрязетерапии у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями, получить патент на изобретение. Достоверность исследования определяется достаточным числом включённых в исследование пациентов (73 человека), их комплексным обследованием до и после санаторно – курортного лечения, включающего нейропсихологическое тестирование, инструментальные методики и лабораторные. Клиническое обследование и шкальная оценка проведена при личном участии автора и грамотно им интерпретированы, что позволило диссертанту получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы, соответствующие основным задачам работы.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Новизна исследования определяется тем, что автором диссертационного исследования впервые получены данные о содержании нейротрофических факторов у пациентов с когнитивными нарушениями сосудистого генеза до и после курса санаторно-курортного лечения. В частности, показано, что уровень мозгового нейротрофического фактора (BDNF) существенно ниже у мужчин с когнитивными нарушениями при хронической ишемии мозга, а

также в группе пациентов, имеющих фактор риска в виде атеросклероза брахиоцефальных артерий (БЦА) без признаков артериальной гипертензии. Обнаружена положительная корреляционная связь BDNF с липопротеидами высокой плотности (ЛПВП), что свидетельствует об антиатеросклеротическом направлении действия BDNF. В то же время наличие цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в периферической крови имеет отрицательный вектор у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями. Впервые выявлено, что уровень CNTF у данной категории пациентов значимо возрастает с возрастом, у пациентов с ожирением, положительно коррелирует с систолическим и диастолическим ночным индексом гипертензии, дневным и суточным пульсовым артериальным давлением, с процентом стеноза ВСА.

Автором показано, что у пациентов с хроническими цереброваскулярными расстройствами курс бальнеотерапии с использованием как сероводородных, так и хлоридно – натриевых бромных ванн в сочетании с пелоидотерапией приводит к статистически значимому повышению уровня мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови, ассоциируемое с уменьшением всех субъективных жалоб, улучшением когнитивных функций по шкалам MMSE и MoCA и снижением уровня ситуативной тревожности. Впервые продемонстрировано, что 14-дневный курс санаторно-курортного лечения с применением хлоридно-натриевых бромных ванн и пелоидотерапией достоверно снижает уровень цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в периферической крови.

В диссертационной работе продемонстрировано, что определение количественного содержания цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) и мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке периферической крови может быть использовано в качестве объективного индикатора выраженности когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга и выступать показателем непосредственной терапевтической эффективности лечебных санаторно-курортных факторов. Получен патент на

изобретение №2665388 «Способ оценки эффективности реабилитации когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга» от 29.08.2018 года.

Оценка практической значимости

Полученные в ходе проведения настоящего исследования результаты могут быть использованы в практической деятельности стационарных неврологических отделений, амбулаторно – поликлинической службы, санаторно – курортных учреждениях.

Диссертантом обоснована необходимость проведения тестирования когнитивных функций с использованием шкал MMSE, MoCA, FAB, а также проведение объективного поиска факторов сосудистого риска в виде общеклинических, биохимических анализов крови, исследования липидного спектра, ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий и суточного мониторирования артериального давления пациентам с жалобами на нарушение памяти и внимания, пребывающих на санаторно-курортные виды лечения с целью выявления сосудистых заболеваний головного мозга и профилактики сосудистой деменции. В диссертационной работе продемонстрировано, что определение количественного содержания цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) и мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке периферической крови может быть использовано в качестве объективного индикатора выраженности когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга и выступать показателем непосредственной терапевтической эффективности лечебных санаторно-курортных факторов. Методика реабилитации пациентов с лёгкими и умеренными когнитивными нарушениями при хронической ишемии мозга с использованием общих хлоридно-натриевых бромных ванн либо естественных сероводородных ванн в сочетании с аппликациями иловой сульфидной грязи, массажем спины и воротниковой зоны и лечебной физкультуры может эффективно использоваться в учреждениях, занимающихся медицинской реабилитацией. Метод оценки

эффективности реабилитации когнитивных нарушений с помощью нейропсихологических тестов и количественного уровня нейротрофических факторов при хронической ишемии мозга может быть использован для поиска новых схем лечения, а также более точной оценки существующих методов коррекции данной патологии.

Структура и содержание диссертации

Объём и структура диссертации полностью соответствуют требованиям, предъявляемым диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация изложена на 174 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 104 отечественных и 81 зарубежный источник. Диссертация иллюстрирована 18 таблицами, 82 рисунками.

Во введении автором изложена актуальность работы, подчеркнута необходимость дальнейшего изучения действия природных и преформированных физических факторов на течение хронической цереброваскулярной патологии и связанных с ней когнитивных нарушений. Определена научная новизна и практическая значимость работы. Сформулирована цель работы и в соответствии с ней определены задачи исследования, вынесены основные положения на защиту.

В обзоре литературы углублённо изложен современный взгляд на формирование когнитивных расстройств при сосудистой патологии головного мозга, приведены новые данные о роли нейротрофических факторов BDNF, CNTF в нейропластичности и процессах формирования сосудистых и нейродегенеративных заболеваний головного мозга. Проведён подробный анализ работ связанных с изучением формирования хронических

цереброваскулярных патологий, а так же влияние на них бальнео- и пелоидотерапии.

Описанные во второй главе материалы и методы исследований, а также способы статистической обработки являются доступными, современными и адекватными поставленным задачам. Тщательно проанализированы группы обследованных пациентов, в частности подробно описаны клинико-анамнестические сведения и дополнительные данные, подтверждающие сосудистый механизм заболевания у 73 пациентов с когнитивными нарушениями при ХИМ, а так же у 20 относительно здоровых пациентов, сопоставимых по полу и возрасту.

Главы 3 и 4 посвящены изложению и анализу результатов собственных исследований.

Глава 3 посвящена изучению клинико – неврологического, нейропсихологического статуса с детальным анализом когнитивных нарушений у пациентов с ХИМ, а так же количественному содержанию нейротрофических факторов BDNF и CNTF в сыворотке крови, изучена зависимость исследованных показателей в зависимости от пола, возраста, индекса массы тела, факторов сосудистого риска.

Глава 4 демонстрирует динамику изученных показателей после курса санаторно –курортного лечения. При этом для лечения пациенты разделены на 3 группы: 1-ая группа получает бальнеогрязетерапию с использованием сероводородных ванн, вторая группа с использованием хлоридно – натриевых бромных ванн, третья группа пациентов находится на лечении без использования бальнеогрязетерапии. Полученные автором результаты свидетельствуют, что стандартный курс бальнеогрязелечения на курорте «Ключи» с использованием как хлоридно-натриевых бромных ванн, так и сероводородных ванн улучшает субъективное состояние пациентов с хронической ишемией мозга, понижает уровень ситуативной тревожности, улучшает когнитивные функции по шкалам MMSE и MoCA, увеличивает концентрацию мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в

периферической крови. Применение бальнеотерапии в виде хлоридно-натриевых бромных ванн приводит к значимому снижению цилиарного нейротрофического фактора (CNTF). Воздействие природно-зональных факторов курорта «Ключи» без проведения комплекса лечения (3 группа) оказывает положительное влияние на общее самочувствие, состояние неврологического статуса, повседневной активности и степени реактивной тревожности пациентов, но не влияет на когнитивные функции и уровень нейротрофинов. При сравнительном анализе терапевтической эффективности методик лечения определено, что 14-ти дневный курс бальнеогрязелечения с использованием хлоридно-натриевых бромных ванн оказывает наиболее существенное влияние на уровень тревожности и содержание CNTF у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией, чем использование сероводородных ванн.

В заключении автор приводит итоги результатов представленного исследования, проводит сравнение полученных данных с данными литературы и оценивает результаты с точки зрения их патофизиологического значения для своевременной диагностики и новых методик немедикаментозного лечения пациентов с когнитивными расстройствами сосудистого генеза.

Выводы сформулированы в соответствии с поставленными задачами, логично следуют из результатов собственных исследований. Практические рекомендации содержат предложения способные повысить эффективность реабилитации пациентов с когнитивными нарушениями сосудистого генеза в рамках санаторно – курортного лечения, а также объективизировать их терапевтическую эффективность. Таким образом, результаты проведённого диссертационного исследования отличаются важным практическим значением и внедрены в деятельность учреждений, участвующих в реабилитации пациентов.

Объём и структура диссертации полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 4 – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, из них 2 – в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования; получен патент на изобретение Российской Федерации: №2665388 «Способ оценки эффективности реабилитации когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга» от 29.08.2018 года.

Оценка автореферата

Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации, содержит обоснование актуальности исследования, научной новизны, практической значимости. В нем представлены основные результаты и их обсуждение, выводы и практические рекомендации. Автореферат и опубликованные работы достаточно полно отражают содержание диссертации.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет. В качестве дискуссионных вопросов хотелось бы задать следующие:

1. Каким образом были исключены пациенты со смешанными когнитивными нарушениями, и можно ли распространить полученные данные на эту категорию больных?
2. Роль вегетативной нервной системы в реализации эффектов бальнеогрязелечения на состояние нейротрофических систем (BDNF, CNTF) и механизм этого влияния?

3. Возможно ли снижение уровня BDNF и повышение уровня CNTF считать специфическими критериями (биомаркерами) когнитивного дефицита при сосудистом генезе нарушений высшей нервной деятельности?
4. Каков механизм влияния бальнеогрязелечения на когнитивную сферу пациентов?
5. Как долго сохраняется положительная динамика в когнитивной сфере после проведенного бальнеогрязелечения и каковы могут быть рекомендации по повторному курсу лечения?

Заключение

Диссертационная работа Цепилова Сергея Владимировича «Изучение нейротрофических факторов у пациентов с когнитивными нарушениями в процессе бальнеогрязелечения» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной задачи неврологии, а именно, изучение когнитивного статуса и количественного содержания нейротрофических факторов BDNF, CNTF в сыворотке крови у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями до и после различных видов бальнеогрязетерапии. По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, обоснованности выводов и достоверности полученных результатов представленная диссертационная работа Цепилова Сергея Владимировича соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.13 № 842 (в редакциях от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает

искомой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.11 –
нервные болезни.

Официальный оппонент:

профессор кафедры нервных болезней,
нейрохирургии и медицинской генетики
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук,
профессор

Нестерова Марина Валентиновна

«_31_»_октября___2018 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Уральский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
адрес: Россия, 620028, г. Екатеринбург, ул.Репина, д. 3
тел. +7(343) 2148652, веб-сайт: <http://www.usma.ru> , e-mail: usma@usma.ru

Кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики:
<http://usma.ru/chairs/nervnyx-boleznej-nejroxirurgii-i-medicinskoj-genetiki/>

Подпись д. м. н., профессора М. В. Нестеровой

Заверяю
Начальник Управления кадров
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России
Д. Петренко

