

## ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой гериатрии ФПК и ПП Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктора медицинских наук, профессора В.С. Мякотных о диссертации Анны Михайловны Манташовой «Нейропсихологический профиль и динамика когнитивных нарушений в ассоциации с уровнем sRAGE в сыворотке крови у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни

**Актуальность диссертационной работы.** На сегодняшний день продолжительность жизни человека растет, значительную долю населения составляют лица пожилого и старческого возраста, и при этом, согласно существующим статистическим данным, существенно нарастает число страдающих когнитивными расстройствами. Своевременно определить природу, клинический вариант и степень выраженности когнитивных нарушений означает также своевременно назначить адекватное лечение и нередко в значительной степени продлить комфортную жизнь, в том числе связанную с продолжением трудовой деятельности. В то же время диагностические приемы в отношении выделения той или иной формы церебральной патологии, ведущей к когнитивным расстройствам, деменции, весьма ограничены. Отсюда вероятно и разнообразие мнений о распространенности и заболеваемости такими нозологиями, как болезнь Альцгеймера, болезнь Пика, сосудистая деменция, в том числе болезнь Бинсвангера, деменция с тельцами Леви и т.д. Недаром в последние годы все чаще встречаются суждения о смешанном генезе многих деменций. С одной стороны, это кажется удобным в плане использования в лечении целого ряда деменций по существу одних и тех же стандартов, лекарственных препаратов. С другой стороны, лечение и профилактика, например, болезни Альцгеймера и хронической ишемии головного мозга, конечно же существенно отличаются. Поэтому требуется инструмент для более или менее точной и ранней дифференциальной диагностики когнитивных расстройств не только по степени их выраженности, а по генезу их возникновения и развития. Разработке такого рода инструмента посвящена рецензируемая диссертация.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации соискателем.** Цель диссертации понятна, но, к сожалению, традиционно для кандидатских диссертаций представлена неудачно, т.к. начинается с термина «изучение», который обозначает не цель исследования, а инструмент достижения таковой. В принципе основной целью исследования явилось создание диагностического алгоритма

когнитивных расстройств на основе сопоставлений нейропсихологического профиля и уровня sRAGE в сыворотке крови при разных вариантах церебральной патологии. И именно сопоставление результатов нейропсихологических и лабораторных исследований и является основной идеей диссертационной работы и отражено в разделе, посвященном заявляемой автором научной новизне. Общее количество наблюдений достаточно велико, но число лиц с тем или иным вариантом патологии, которым проведено определение уровня sRAGE в сыворотке крови, незначительно (всего по 15 наблюдений каждой из выделенных нозологий и 10 наблюдений группы контроля), и спас ситуацию удачно выбранный метод статистического анализа. То же самое можно сказать о всего 23 пациентах, которым проведено нейропсихологическое обследование в динамике спустя 1 год после первичного. Подразделение клинических наблюдений на группы проведено по нескольким направлениям – как по степени выраженности когнитивных расстройств, в том числе деменции, так и по сравниваемым нозологиям. Это представляется весьма логичным и соответствует как поставленным задачам, так и результатам исследования и выводам. Неврологические, нейропсихологические, психопатологические аспекты исследования представлены достаточно широко, с использованием шкал, отражающих состояние множества когнитивных функций. Отчетливы критерии включения пациентов в группы наблюдений и критерии исключения. Использованные методы статистики разнообразны и применялись адекватно количеству наблюдений, поставленным задачам и полученным результатам. Таким образом, научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, можно считать обоснованными.

**Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.** Автором выбран дизайн исследования, при котором большая выборка клинических наблюдений подразделена на ряд групп в зависимости от стадии познавательного дефицита, и дальнейшие рассуждения в отношении тех или иных особенностей детализации указанного дефицита строятся как раз на «платформе» той или иной стадии – как деменции, так и умеренных когнитивных расстройств. И с этой точки зрения претензий к достоверности полученных результатов нет. Но, с другой стороны, у каждого конкретного пациента всегда происходит нарастание когнитивной дисфункции с течением времени, поэтому более достоверные и полностью убедительные данные могут быть получены только в результате длительного, многолетнего наблюдения за одними и теми же пациентами в процессе возникновения, формирования и развития у них того или иного заболевания, сопровождающегося когнитивными расстройствами. Но это требует длительного времени и в рамках кандидатской диссертации просто невыполнимо.

Научная новизна исследования видится в основном в двух позициях. Совершенно очевидно, что при очень детальной сравнительной оценке клинических проявлений, в частности нейропсихологического профиля, у пациентов с разными вариантами церебральной патологии было выявлено, что на идентичных стадиях познавательного дефицита имеются определенные раз-

личия между результатами, полученными при столь же идентичном обследовании лиц с тремя выделенными вариантами патологии - болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями. Выявленные различия представлены в качестве дифференциально-диагностических критериев. И здесь научная новизна несомненна. Что касается взаимоотношений когнитивного статуса и уровня sRAGE в сыворотке крови, то в этом плане научная новизна видится в первую очередь в определении пороговых значений уровня sRAGE, наиболее характерных для тех или иных вариантов заболеваний, что также имеет дифференциально-диагностическое значение. Очень жаль, что данные конкретные значения не представлены в выводах диссертации.

**Оценка практической значимости.** Практическое значение результатов диссертационного исследования А.М. Манташовой, пожалуй, видится более определенным в будущем, нежели в настоящем, хотя не вызывает возражений. Очень важной представляется рекомендация по выявлению недостаточности семантического кодирования памяти в плане дифференциально-диагностического критерия на всех стадиях когнитивного дефицита. Но при этом весьма спорной представляется рекомендация о включении в протокол обследования неврологами амбулаторного звена целой «батареи» тестов, таких как тест пяти слов, субтесты «серийные движения», «усложненная реакция выбора», «динамический праксис» FAB. Это, конечно же, нужно, но при современных нормах времени и нагрузках подобные рекомендации представляются спорными. Также важно в практическом отношении предлагаемое определение уровня sRAGE в сыворотке крови, но даже в условиях специализированного центра данное исследование удалось провести только 30 (11,95%) пациентам. В будущем, возможно, названные исследования займут свою диагностическую «нишу». Но, с другой стороны, любая научная работа всегда направлена в будущее и почти всегда адекватно оценивается именно в будущем; здесь можно вспомнить истории с телефоном, компьютером, самолетом и т.д. Предложенный результирующий клиничко-лабораторный алгоритм дифференциальной диагностики когнитивных нарушений действительно, как указывает автор, предназначен скорее для использования врачами специализированных приемов. Что же касается неврологов амбулаторного звена, то на данном этапе это представляется сомнительным, в том числе и в части воспроизведения лабораторной составляющей алгоритма.

**Оценка общего содержания диссертации, ее завершенности, подтверждение публикаций автора.** Диссертация написана в классическом стиле на 120 страницах и состоит из введения, обзора литературы, 4-х глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Библиография представлена 156 работами, в основном зарубежными, в том числе самых последних лет. Работа иллюстрирована 14 таблицами, 14 рисунками и 3 клиническими примерами.

Литературный обзор достаточно краток, но при этом содержит все необходимые сведения о рассматриваемой научной проблеме, а также критиче-

ские замечания автора, показывающие её собственное отношение к полноте и информативности той или иной публикации. Именно такое изложение оказывается удачным, т.к. при ознакомлении с различными составляющими литературного обзора сразу становится понятным, какие аспекты проблемы остались неизученными и почему они явились целью и задачами данной диссертационной работы. 2-я глава диссертация, посвященная описанию клинических наблюдений, подразделению их на сравниваемые группы, и методам исследования, не вызывает возражений.

В следующих главах последовательно излагаются вопросы клинических, нейропсихологических, лабораторных исследований, а затем с учетом полученных результатов строится оригинальный диагностический алгоритм. В качестве замечаний здесь хотелось бы указать на следующие моменты: а) в 3-й главе излагаются вопросы не только нейропсихологических характеристик, но и общеклинических, неврологических (диссертация защищается по специальности «нервные болезни», а не по медицинской психологии), но это никак не отражено в названии главы; б) термин «клинико-поведенческие расстройства» используется не всегда удачно; например, в таблице 5 в структуру клинико-поведенческих нарушений вошли атаксия, пирамидные знаки и даже нарушения мочеиспускания; в) наиболее интересным представляется последний раздел 3-й главы, но, к сожалению, как уже указывалось, малое число наблюдений ( $n=23$ ) не позволяет резюмировать полученные результаты в качестве неоспоримых. Замечания не принципиальны.

Наиболее наукоемкой представляется 4-я глава диссертации, посвященная сопоставлению результатов нейропсихологического тестирования с данными исследования уровня sRAGE в сыворотке крови. Совершенно справедливо в данной главе автором указывается на то, что, несмотря на использование таких статистических методов, как Манна-Уитни, Краскала-Уоллеса, для подтверждения высказанных умозаключений требуются исследования на большем клиническом материале. Но это не умаляет достоинств проведенного исследования, являющегося, конечно же, значительным шагом вперед по отношению, например, к классической работе E. Emanuele, D'Angelo, C. Tomaino e.a. (2005). На основании полученных данных автор предполагает, что уровень sRAGE при болезни Альцгеймера ниже, а при смешанном варианте когнитивного дефицита – выше по сравнению с контролем, тогда как по результатам исследования E. Emanuele e.a. (2005) результаты были иными. Возможно, это связано с тем, что в классической работе сопоставление проводилось исключительно с данными исследования по шкале MMSE, тогда как в диссертации проводится значительно более широкое сопоставление. Возможно, малым количеством наблюдений объясняется и тот факт, что взаимосвязь исследуемого маркера была выявлена только с субтестами, отражающими мнестическую деятельность, но не с общими результатами нейропсихологических тестов и шкал.

В 5-й главе представлен оригинальный алгоритм клиничко-лабораторной дифференциальной диагностики когнитивных нарушений.

Единственное замечание – отсутствие патента либо на способ, либо на схему в качестве промышленного образца.

Выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, кратки, логичны и последовательны, но именно в выводах хотелось бы видеть конкретные значения уровня sRAGE, представляемые автором в качестве дифференциально-диагностических критериев.

По материалам диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 3 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертации.

В процессе ознакомления с диссертацией возникли некоторые вопросы, на которые хотелось бы получить ответ.

1. В диссертации сказано буквально следующее: «Дифференциальная диагностика типов когнитивных нарушений наиболее полно может быть выполнена на стадии легкой и умеренной деменции при оценке регуляторных процессов, эпизодической, семантической памяти и зрительно-пространственных функций». Но при этом утверждается, что «основным дифференциально-диагностическим нейропсихологическим критерием на всех стадиях когнитивных нарушений является недостаточность семантического кодирования памяти». Каким образом можно разъяснить имеющееся в этих двух утверждениях противоречие?

2. Насколько все-таки способствует определение уровня sRAGE в сыворотке крови наиболее ранней диагностике когнитивных расстройств, в том числе дифференциальной по отношению к фоновой нозологии?

3. Известно, что рецептор конечных продуктов гликозилирования (RAGE) является мультилигандом трансмембранного гликопротеина типа I, принадлежащего суперсемейству иммуноглобулина (Ig), и может участвовать в ряде патологических процессов, включая диабет, болезнь Альцгеймера, системный амилоидоз, опухолевый рост. Снижение уровня циркулирующего sRAGE наблюдается у мужчин с ишемической болезнью сердца, не страдающих диабетом. Известно также, что RAGE экспрессируется на более низком уровне в целом ряде клеток взрослого организма - эндотелиальных, гладкомышечных, в мононуклеарных фагоцитах, перицитах, нейронах, кардиомиоцитах, гепатоцитах. Наконец, процесс трансформации RAGE происходит при нормальном процессе старения, хотя резко ускоряется при диабете. Автором исследования наблюдались лица в возрасте от 30 до 86 лет, т.е. их структура была неоднородной; ишемическая болезнь сердца имела место у 72 (29%) пациентов, сахарный диабет 2 типа – у 23 (9%). Каким образом могли сказаться эти особенности на полученных результатах уровня sRAGE и нужно ли учитывать возраст обследуемых и комплекс заболеваний, которыми они страдают, при проведении анализа полученных результатов?

Заданные вопросы не умаляют значение результатов диссертации, а лишь подчеркивают интерес к работе.

**Заключение о соответствии диссертации и автореферата требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней».** Диссертация А.М. Манташовой «Нейропсихологический профиль и динамика когнитивных нарушений в ассоциации с уровнем sRAGE в сыворотке крови у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной, самостоятельно выполненной автором научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной для медицины в целом и для неврологии в частности научной задачи, заключающейся в создании принципиально нового алгоритма дифференциальной диагностики когнитивных нарушений при различных вариантах церебральной патологии.

С учетом актуальности, объема и значимости выполненных исследований, новизны и практической ценности полученных результатов диссертация А.М. Манташовой соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук и изложенным в п. 9 (абзац 2) «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, а автор диссертации достойна присуждения ей ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, Тел.: +7 (343) 371-34-90,  
веб-сайт: <http://www.usma.ru/>, E-mail: [usma@usma.ru](mailto:usma@usma.ru)

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России).  
Заведующий кафедрой гериатрии ФПК и ГПП  
доктор медицинских наук,  
профессор

 Мякотных Виктор Степанович

« 26 » ноября 2014 г.  
г. Екатеринбург

Подпись проф. В.С. Мякотных заверяю  
Нач. УК ГБОУ ВПО УГМУ  
Минздрава России

