

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию А. Ф. Василенко «Клинические подтипы болезни Паркинсона: моторно-немоторные сопоставления», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 - нервные болезни

### **Актуальность избранной темы диссертационного исследования для медицинской науки и практики**

Болезнь Паркинсона является одной из важнейших медико-социальных проблем ввиду значительной распространенности, хронического прогрессирующего течения, неизбежно приводящего к снижению качества жизни пациентов и их инвалидизации, необходимости длительного, непрерывного медикаментозного лечения, сопряженного с риском развития тяжелых побочных эффектов. Болезнь Паркинсона представляет собой возрастзависимую нейродегенеративную патологию и в связи с неуклонным старением населения Земного шара, распространенность ее будет расти. К сожалению, до настоящего времени не решены многие вопросы этиологии и патогенеза болезни Паркинсона, что затрудняет ее диагностику, классификацию, прогнозирование течения и эффективности фармакотерапии. Болезнь Паркинсона характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом, в основе которого лежит вовлеченность в патологический процесс различных структур нервной системы. Помимо хорошо известных двигательных нарушений в клинической картине БП представлен широкий спектр немоторных проявлений, изучению которых в последние годы уделяется много внимания. Немоторные симптомы могут проявляться раньше, чем двигательные, снижать качество жизни пациентов, способствовать их инвалидизации. Тем не менее, они до сих пор не вошли в критерии диагностики БП, не отражены в классификации клинических фенотипов и потому плохо диагностируются, при этом пациентам не проводится необходимая коррекция лечения. Все вышеизложенное определяет безусловную своевременность и актуальность настоящего диссертационного исследования для медицинской науки и практики.

## **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Работа выполнена на достаточно большом числе больных - 288 человек с синдромом паркинсонизма, из них 194 с болезнью Паркинсона. Для достижения поставленных цели и задач автором использован комплекс адекватных современных методов исследования: клинико-анамнестический, неврологический, нейропсихологические, инструментальные - нейроручевые (КТ и МРТ головного мозга), ультразвуковые (транскраниальная сонография черной субстанции), электрофизиологические (ритмокардиография), статистические.

Объем первичного научного материала, полнота и глубина его анализа, современные клинические и инструментальные методы исследования, использованные в работе, адекватные методы статистической обработки обеспечивают достоверность полученных данных, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций.

Наименование темы диссертации, цель и задачи исследования соответствуют полученным новым научным результатам.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Положения работы, выносимые на защиту, сформулированы четко и хорошо аргументированы. Выводы диссертации обоснованы и логично вытекают из содержания работы, практические рекомендации конкретны.

*Научная новизна* определяется тем, что в результате проведенного исследования получены неизвестные ранее научные данные, углубляющие знания о природе заболевания и предопределяющие в клинической неврологии современный подход к диагностике и дифференциальной диагностике, к лечению и ведению пациентов с болезнью Паркинсона на всех этапах ее развития и течения.

Впервые в — клинической неврологии на основе тщательного комплексного проспективного обследования пациентов с болезнью Паркинсона с использованием современного высокоинформативного инструментального метода ритмокардиографии и кластерного анализа определена значимость объективных вегетативных нарушений в выделении

клинических подтипов заболевания. Убедительно показано, что вегетативные нарушения при болезни Паркинсона следует рассматривать в качестве ведущего немоторного синдрома, определяющего клинический подтип БП при раннем и позднем начале болезни. В наибольшей степени они выражены при четвертом подтипе (позднее начало), вплоть до развития автономной кардионевропатии с критическим значением показателей variability сердечного ритма.

Впервые автором проведено исследование влияния приема леводопы на ВСП, позволившее выявить симпатоподобное действие у пациентов при сохранности симпатической иннервации сердца, а в случаях с автономной кардионевропатией - проявление имеющейся дисфункции синусового узла.

Впервые проведена оценка влияния на ВСП глубинной стимуляции мозга в области субталамических ядер, результаты которой свидетельствуют о возможности как эрготропного, так и трофотропного влияния стимуляции; кроме того, она позволила установить, что волны очень низкой частоты на ритмокардиограмме не связаны с вегетативными влияниями.

Проспективный характер исследования вегетативной регуляции сердца на протяжении многих лет позволил автору предложить новую концепцию последовательности нарушений иннервации сердца при БП. На 1-й стадии наблюдается дисфункция синусового узла, недостаточная реактивность на симпатические пробы, включая реакцию на леводопу; на 2-й стадии присоединяются нарушения парасимпатической иннервации; на 3-й стадии развивается автономная кардионевропатия, причем динамика изменения общей ВСП максимальна в первые 3 года после дебюта БП.

Впервые выделен синдром «сверхчувствительности к препаратам леводопы», который чаще развивается у пациентов с ранним началом БП и отличается от феномена леводопофобии. Подробно описаны характерные признаки данного синдрома, что важно для его распознавания и определения тактики ведения этих пациентов. Наблюдаемые симптомы этого синдрома автор убедительно обосновывает гиперчувствительностью рецепторов постсинаптической мембраны.

Автором дополнена и углублена клиническая феноменология БП и впервые описан симптом «часов с автоматическим заводом», проведен анализ малоизвестных практикующим неврологам двигательных симптомов, таких как реакция на внешнюю подсказку (cueing) на звуковой и зрительный стимулы и их отличие от парадоксальных кинезий, что способствует улучшению диагностики заболевания. Проведено сопоставительное изучение нейропсихологических нарушений у пациентов с ранним началом БП (до 45 лет) и с «классической» БП, которое выявило сходный профиль нарушений высших психических функций в обеих группах и позволило автору решить проблему механизмов развития когнитивных нарушений при БП, связать их возникновение не с процессами старения, а с самим заболеванием.

Новые сведения автором получены при транскраниальной сонографии черной субстанции при редко встречающемся типе болезни Паркинсона с дебютом до 45 лет. Установлена высокая чувствительность и специфичность метода, что позволило автору рекомендовать транскраниальную сонографию черной субстанции в качестве надежного неинвазивного доступного метода диагностики при всех типах БП.

Результаты комплексных клиничко-нейропсихологических, клиничко-электрофизиологических и нейроручевых исследований позволили автору сформулировать научную концепцию болезни Паркинсона в виде модели формирования клинических подтипов этого сложного для диагностики и трудного для лечения заболевания, что создает научную основу для совершенствования специализированной медицинской помощи пациентам.

#### **Оценка практической значимости**

С точки зрения практической значимости разработанные и апробированные анкеты по улучшению первичной диагностики БП для врачей общей практики, дополнение клинической картины описанием малоизвестных практикующим неврологам двигательных симптомов способствуют более раннему и более полному выявлению случаев заболевания, что имеет важное значение для эффективной терапии и реабилитации пациентов. Убедительно показана высокая информативность для диагностики болезни Паркинсона, в т.ч. сравнительно редко

встречающейся формы с ранним началом (до 45 лет), транскраниальной сонографии черной субстанции, которая может быть рекомендована для более широкого внедрения в неврологическую практику медицинских организаций на всей территории Российской Федерации.

Полученные автором результаты анализа variability сердечного ритма позволили предложить объективные критерии диагностики вегетативных нарушений при болезни Паркинсона и обосновать необходимость учета наличия дисфункции синусового узла при ведении пациентов. Однако эти данные не нашли отражения в практических рекомендациях. Выделенные клинические подтипы БП и предложенные дифференцированные подходы к их терапии, несомненно, способствуют повышению качества оказания медицинской помощи пациентам с БП. К сожалению, возможность использования выделенных подтипов в клинической практике для оптимизации ведения пациентов с БП не получила должного отражения в практических рекомендациях.

#### **Содержание диссертации, ее завершенность, публикации автора**

Диссертация хорошо написана и оформлена, изложена на 208 страницах машинописного текста, состоит из введения, главы аналитического обзора литературы, включающего 368 источников отечественных (67) и иностранных (301) авторов, подробного описания материала и методов исследования, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, подкреплена клиническими примерами.

Сведения о полноте опубликованных научных трудов. Материалы диссертации полно представлены в 31 печатной работе, из них 15 - в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России, апробированы на научных конференциях.

Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации: в нем отражены актуальность, цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, излагаются и обсуждаются основные результаты, сформулированы положения, выносимые на защиту,



выводы и практические рекомендации, приведены сведения об апробации и внедрении результатов, список публикаций по теме диссертации.

В процессе ознакомления с работой возникли *вопросы*, нуждающиеся в пояснении.

1. Описанный Вами синдром «сверхчувствительности к препаратам леводопы» чаще встречается при БП с ранним началом. Как это можно объяснить? Только ли различиями в фармакокинетике леводопы у пациентов разного возраста? Или могут иметь значение другие факторы (механизмы)?

2. Нарушения высших корковых функций более распространены (т.е. частота проявлений большинства симптомов выше) при «классической» БП по сравнению с БП с ранним началом. Как это можно объяснить? Только ли влиянием сопутствующей патологии и процессов старения мозга? Какова продолжительность болезни в сравниваемых группах (эти данные не приведены в данном разделе работы)?

3. При проспективном исследовании ВСП при БП установлена стадийность в развитии нарушений вегетативной иннервации сердца со стабилизацией общей ВСП на сроках 5-7 лет продолжительности болезни. В то же время наиболее выраженные нарушения вегетативной иннервации сердца с развитием автономной кардионевропатии выявлены в группе пациентов с 4-м подтипом БП при средней продолжительности болезни 3.3+/-2.2 года (наименьшей из всех 4-х групп). Нет ли здесь какого-либо противоречия?

*Высказанные вопросы и замечания* не носят принципиального характера и не снижают качества работы, достоверности и обоснованности выводов и рекомендаций.

### Заключение

Докторская диссертация А.Ф. Василенко «Клинические подтипы болезни Паркинсона: моторно-немоторные сопоставления», является законченной самостоятельной научно- квалификационной работой, которая содержит решение крупной научной проблемы совершенствования диагностики и лечения болезни Паркинсона, имеющей важное медико-социальное значение. На основании выполненных исследований

сформулирована научная концепция формирования клинических подтипов болезни Паркинсона, установлены их характерные признаки, что дает возможность индивидуализировать подход к лечению и ведению пациентов. По критериям актуальности темы, научной новизны, теоретической и практической значимости, высокому методическому уровню, объему проведенных исследований представленная работа в полной мере соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук согласно п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года №842, а ее автор А.Ф. Василенко достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики  
ГБОУ ВПО «Башкирский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор



Магжанов Рим Валеевич

г.Уфа, ул.Ленина, 3  
Тел: +7347 272 41 73  
Email: rectorat@bashgmu.ru

Подпись	<i>Р.В. Магжанов</i>
Заверено:	
Ученый секретарь	

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

19.06.15

