

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук**

**Виталия Владимировича Ковальчука**

**на диссертацию Сергея Владимировича Цепилова**

**«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 настоящей работы не вызывает сомнений, что обусловлено высоким уровнем распространённости синдрома умеренных когнитивных расстройств, которая, согласно данным международных эпидемиологических исследований, составляет 11-16% среди лиц старше 65-ти лет.

В России, например, по данным исследования «ПРОМЕТЕЙ», проходившем в 2004-2005 годах не менее 44% пожилых людей, обратившихся по каким-либо причинам за неврологической помощью, имеют синдром умеренных когнитивных нарушений. Между тем, по данным лаборатории нарушений памяти клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, наиболее частой причиной умеренных когнитивных нарушений в нашей стране являются сосудистые заболевания головного мозга (в 61% случаев).

Высокая распространенность когнитивных нарушений, а так же необходимость поиска новых подходов к их коррекции обуславливают актуальность и социальную значимость представленной диссертационной работы.

Как известно, большинство процессов нормального функционирования нейронов, а также синапто- и нейрогенеза находятся под контролем и влиянием нейротрофических факторов. В настоящий момент накоплены

данные, свидетельствующие о патогенетическом участии нейротрофических факторов в развитии когнитивных, а также психоэмоциональных нарушений при нейродегенеративных заболеваниях, в связи с чем представляется достаточно целесообразным изучение влияния физических и природных факторов на различные патогенетические механизмы развития обозначенных выше нарушений.

Несмотря на огромные усилия мирового сообщества, направленные на борьбу с когнитивными расстройствами, а также имеющиеся существенные достижения в данной области, целый ряд вопросов до сих пор остается спорным и неясным и требует дальнейшего изучения.

Учитывая вышесказанное, а также поставленную цель и значимость научных и практических задач, диссертационное исследование С.В. Цепилова представляется несомненно актуальным.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Личный вклад автора.**

Автором диссертационного исследования в свете актуальности определены основные задачи исследования, исходящие из цели работы, а именно изучение клинико-неврологического, эмоционального, когнитивного статуса и количественного содержания нейротрофических факторов, а именно: мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в сыворотке крови у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями до и после различных видов бальнеогрязетерапии в условиях курорта «Ключи».

В работе проанализирован достаточный для получения научно обоснованных положений и выводов объем материала, включающий данные комплексного исследования проводимой терапии 73 пациентов с когнитивными нарушениями.

Дизайн исследования соответствует поставленной цели и задачам.

При выполнении исследования использовались современные инструментальные методы.

Статистический анализ материала осуществлялся с применением адекватных методов, правильным выбором статистических величин с достаточным уровнем достоверности ( $p < 0,05$ ).

Научные положения, выводы и практические рекомендации логически следуют из полученных результатов исследования и статистического анализа.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 9 научных работ, в т.ч. 4 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов научных исследований, из них 2 статьи в журналах, входящих в международную базу цитирования Scopus.

Автором лично был разработан дизайн исследования и получены изложенные в диссертации научно обоснованные результаты на всех этапах работы. Автором самостоятельно проведено неврологическое обследование всех пациентов и лиц группы сравнения, выполнен анализ полученных данных и их статистическая обработка, оформлен текст научных публикаций и диссертации, сформулированы выводы и практические рекомендации по материалам исследования.

Таким образом, можно с уверенностью говорить о достоверности и обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

### **Степень научной новизны и достоверность результатов**

Необходимо отметить, что в литературе отсутствуют публикации о результатах изучения и анализа содержания нейротрофических факторов у пациентов с когнитивными нарушениями при хронической ишемии головного мозга в зависимости от наличия тех или иных факторов сосудистого риска в процессе санаторно-курортного лечения, что, безусловно, определяет высокую актуальность исследования.

Таким образом, научная новизна исследования заключается в том, что впервые были получены данные о содержании нейротрофических факторов у пациентов с когнитивными нарушениями сосудистого генеза до и после

курса санаторно-курортного лечения. Также результаты исследования свидетельствуют о существенно более низком уровне мозговых нейротрофических факторов у мужчин с когнитивными нарушениями при хронической ишемии головного мозга, а также у пациентов, имеющих атеросклероз брахиоцефальных артерий без признаков артериальной гипертензии.

Кроме того, в ходе проведения исследования было показано, что цилиарный нейротрофический фактор (CNTF) в периферической крови имеет отрицательный вектор у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями. Впервые выявлено, что уровень цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) у данной категории пациентов значительно повышен у лиц пожилого возраста, у пациентов с ожирением, а также положительно коррелирует с систолическим и диастолическим ночным индексом гипертензии, с дневным и суточным пульсовым артериальным давлением и с выраженностью стеноза внутренних сонных артерий.

Кроме того, впервые на примере когорты пациентов с хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга показано, что санаторно-курортное лечение с использованием природных факторов курорта «Ключи» (бальнеотерапия сероводородными и хлоридно-натриевыми бромными ваннами в сочетании с пелоидотерапией) приводит к статистически значимому повышению уровня мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови, что, в свою очередь, ассоциируется с уменьшением выраженности субъективных жалоб пациентов, улучшением когнитивных функций по шкалам MMSE и MoCA и снижением уровня ситуативной тревожности.

Также впервые продемонстрировано, что курс санаторно-курортного лечения, проводимый в течение 14-ти дней, с применением хлоридно-натриевых бромных ванн и пелоидотерапии статистически значимо снижает уровень цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в периферической крови.

## **Практическая значимость работы**

Обоснована необходимость проведения тестирования когнитивных функций с использованием шкал MMSE, MoCA, FAB, а также проведение объективного поиска факторов сосудистого риска в виде общеклинического и биохимического анализов крови, исследования липидного спектра, ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий и суточного мониторирования артериального давления пациентам с жалобами на нарушение памяти и внимания, проходящих санаторно-курортное лечение с целью выявления сосудистых заболеваний головного мозга и профилактики сосудистой деменции.

Показано, что определение количественного содержания мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в сыворотке периферической крови может быть использовано в качестве объективного маркера выраженности когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга и выступать показателем непосредственной терапевтической эффективности лечебных санаторно-курортных факторов.

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

Обоснована целесообразность включения в лечение и реабилитацию пациентов с когнитивными нарушениями легкой и умеренной степени при хронической ишемии головного мозга курсов санаторно-курортного лечения с использованием общих хлоридно-натриевых бромных ванн, естественных сероводородных ванн в сочетании с аппликациями иловой сульфидной грязи и проведением занятий лечебной физической культурой.

Учитывая выше сказанное, можно констатировать, что проведенное автором в рамках настоящего диссертационного исследования изучение немедикаментозных физических и природных факторов курорта «Ключи» как составных методов комплексного подхода к лечению и реабилитации

пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга представляется весьма интересным и полезным с практической точки зрения.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертация написана традиционно на 174 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, двух глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

В обзоре литературы автором представлены современные данные о патогенезе когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга, о влиянии нейротрофических факторов на сосудистые заболевания головного мозга, а также о возможности использования бальнеогрязелотерапии в качестве метода реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Глава «Материал и методы исследования» содержит характеристику пациентов групп наблюдения и контроля, особенности дизайна исследования, подробное описание методов исследования пациентов и методы лечения в санаторно-курортных условиях в стенах курорта «Ключи».

Автором использованы методы описательной статистики и непараметрические методы сравнительного и корреляционного анализа.

В главе №3 подробно рассмотрены результаты клинико-лабораторного исследования пациентов с когнитивными нарушениями. Также в данной главе приведена сравнительная характеристика результатов нейропсихологического тестирования, уровня нейротрофических факторов головного мозга, а именно: мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в периферической крови, результатов суточного мониторинга артериального давления и дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий у пациентов с когнитивными расстройствами и здоровыми людьми. Кроме того, приведена сравнительная характеристика перечисленных показателей при

ранжировании результатов в зависимости от пола, возраста, наличия факторов сосудистого риска, а также уровня индекса массы тела.

В 4-й главе дано подробное описание динамики изучаемых факторов у пациентов с когнитивными нарушениями до и после прохождения санаторно-курортного лечения, а так же приведены результаты анализа сравнения эффективности различных методик бальнеогрязетерапии.

В заключении подводятся итоги проведенного исследования, проводится сопоставление полученных результатов с литературными данными.

Выводы диссертации логично вытекают из результатов проведенного исследования, полностью соответствуют поставленным цели и задачам.

Работа иллюстрирована 18 таблицами и 82 рисунками.

Список цитируемой литературы состоит из 185 источников, из которых 104 – на русском языке и 81 – на иностранных языках.

Автореферат в достаточном объеме отражает содержание диссертации, ее доказательную базу и выводы.

По теме диссертации опубликовано 9 статей, из них 4 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, в том числе 2 – в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования.

Положения диссертационного исследования следует использовать в работе неврологических стационаров, а также в реабилитационных центрах и учреждениях санаторно – курортного лечения.

### **Замечания и вопросы**

Представленная на рассмотрение диссертационная работа написана хорошим литературным языком, практически не содержит орфографических и стилистических погрешностей, ошибок и опечаток.

Принципиальные замечания по диссертации отсутствуют, однако при ознакомлении с работой возникли следующие дискуссионные вопросы.

1. Известно, что на психоэмоциональное состояние пациентов, на выраженность их субъективных жалоб и ощущений, а также отчасти и на

состояние когнитивных функций немалое влияние оказывает наличие ангедонии. Учитывался ли при проведении исследования уровень выраженности ангедонии у пациентов различных групп, и соответственно влияние ангедонии на распространенность и динамику изучаемых Вами факторов?

2. Хорошо известно, что ряд нейроцито- (церебро-) протекторов оказывает влияние на содержание нейротрофинов. Получали ли пациенты, принимавшие участие в Вашем исследовании, те или иные лекарственные препараты, прежде всего нейроцитопротекторы до и во время санаторно-курортного лечения?
3. Чем Вы можете объяснить более значительное влияние хлоридно-натриевых бромных ванн, нежели сероводородных ванн, на содержание цилиарного нейротрофического фактора (CNTF), а также на выраженность состояния тревожности у пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга?

Возникшие в процессе ознакомления с работой указанные вопросы ни коим образом не влияют на общую положительную оценку представленного диссертационного исследования и могут служить лишь приглашением к научной дискуссии.

### **Заключение о соответствии диссертации и автореферата требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней»**

Диссертационная работа Сергея Владимировича Цепилова «Изучение нейротрофических факторов у пациентов с когнитивными нарушениями в процессе бальнеогрязелечения» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной задачи неврологии – определение вклада нейротрофических факторов в патофизиологию сосудистых когнитивных расстройств, и их количественное изменение в процессе бальнеогрязетерапии.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, обоснованности выводов и достоверности полученных результатов

представленная диссертационная работа Сергея Владимировича Цепилова «Изучение нейротрофических факторов у пациентов с когнитивными нарушениями в процессе бальнеогрязелечения» соответствует требованиям п.9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакциях от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.11 – нервные болезни.

Официальный оппонент  
Заслуженный врач РФ, председатель Общества  
реабилитологов Санкт – Петербурга,  
заведующий отделением для медицинской  
реабилитации пациентов с нарушением  
функций ЦНС Санкт-Петербургского  
ГБУЗ «Городская больница № 38 им. Н.А. Семашко»  
доктор медицинских наук

профессор

Виталий Владимирович Ковальчук

Подпись д.м.н. профессора В.В. Ковальчука заверяю:  
Начальник отдела кадров Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская больница  
№ 38 им. Н.А. Семашко»



Федор Васильевич Гришков

30 октября 2018 года

Адрес учреждения:

196601 С.-Петербург, Пушкин, Госпитальная ул., д7/2-А

Тел. сл.: (812) 406-75-33

Факс: (812)406-77-43

Тел. моб.: +7(921)9125872

E-mail: b38@zdrav.spb.ru

[vikoal67@mail.ru](mailto:vikoal67@mail.ru)