

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук доцента, Труфанова Артема Геннадьевича на диссертационную работу Хадзиевой Хади Измаиловны на тему «Клиническое и прогностическое значение показателей окислительного стресса у пациентов с нейродегенеративным паркинсонизмом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Актуальность темы диссертации

Диссертационное исследование Хадзиевой Хади Измаиловны посвящено решению актуальной научно-практической задачи современной медицины - изучению особенностей клинической картины, их корреляции с биохимическими изменениями (параметрами окислительного стресса (ОС)) у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и мультисистемными дегенерациями. Особая актуальность изучения данной проблемы определяется неуклонным ростом числа случаев нейродегенеративных заболеваний по мере старения населения, а болезнь Паркинсона является второй по частоте встречаемости, после болезни Альцгеймера. Клинический полиморфизм БП, отсутствие надежных биомаркеров, частое перекрытие с синдромами атипичного паркинсонизма, приводит к трудностям дифференциальной диагностики и определению тактики ведения пациентов, особенно в дебюте заболевания.

Участие митохондриальной дисфункции с развитием окислительного стресса в патогенезе многих дегенеративных заболеваний несомненна. В литературе представлены обширные экспериментальные данные, свидетельствующие о различных нарушениях редокс-баланса у пациентов с БП и другими мультисистемными дегенерациями. В этой связи выделение клинических фенотипов с оценкой состояния их про- и антиоксидантной систем может способствовать решению проблем дифференциальной диагностики и облегчить подход при выборе патогенетически обоснованной антиоксидантной терапии.

Таким образом, актуальность темы представленной диссертационной работы и ее научная ценность не вызывает сомнений.

Структура и содержание диссертации.

Диссертация изложена на 168 листах машинописного текста, построена по традиционной схеме и содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, заключение, выводы и практические рекомендации, список литературы, приложения. Во введении кратко отражены основные проблемы изучения полиморфизма БП, роль митохондриальной дисфункции и окислительного стресса в патогенезе БП, обоснована актуальность исследования.

Обзор литературы построен на основании анализа 44 отечественных и 281 зарубежных источников литературы, изложен на 23 страницах машинописного текста, разделен на 4 подраздела. В подразделе «Общие сведения о синдроме паркинсонизма и болезни Паркинсона» приведены данные об эпидемиологии заболевания, изложены клинические критерии постановки диагноза синдрома паркинсонизма в рамках БП. В подразделе «Дифференциальный диагноз болезни Паркинсона» приведен подробный дифференциальный диагноз с другими нозологиями и в рамках атипичного паркинсонизма, и в рамках вторичного паркинсонизма. В 3 подразделе приведены литературные данные об этиопатогенетических механизмах развития БП. В 4 подразделе подробно описаны все результаты исследования гетерогенности БП.

В главе 2, посвященной материалам и методам исследования, представлена характеристика обследованных пациентов, критерии включения и исключения, формирование финальной выборки. У всех включенных пациентов проводился сбор анамнеза заболевания с изучением особенностей в дебюте заболевания, проводилась подробная оценка неврологического статуса и нейропсихологическое тестирование, оценка с использованием специализированных шкал, качественная оценка нейровизуализации.

Отдельно хотелось бы отметить, поднятую автором, крайне актуальную проблему постановки точного диагноза у пациентов с синдромом паркинсонизма, которая в ряде случаев требует длительного времени наблюдения за пациентом.

В главе 3 автором последовательно изложены результаты собственных исследований: особенности неврологического профиля пациентов с подробным описанием особенностей моторных (синдром паркинсонизма, нарушения позы и походки) и немоторных симптомов (вегетативные и когнитивные нарушения, нарушения сна) у пациентов с БП, мультисистемной атрофией (МСА) и кортикобазальной дегенерацией (КБД), например, связи выраженности депрессии и болевого синдрома в области верхнего плечевого пояса, особенностей дебюта заболевания, выделены основные клинические синдромы, помогающие в определении фенотипа заболевания, подробно описаны и представлены результаты оценки редокс-статуса пациентов в зависимости от нозологической формы и фенотипа заболевания. Информация представлена последовательно, рассуждения диссертации логичны.

После описания результатов исследования приводится заключение, структура заключения продиктована значимостью анализа наиболее важных аспектов полученных результатов, таких как клиническая характеристика пациентов в зависимости от нозологической формы, клинико-биохимические корреляции, позволяющие предопределять фенотип БП и особенности терапии в зависимости от изменений параметров окислительного стресса у этих пациентов.

Работа содержит 18 таблиц, иллюстрирована 10 рисунками, что способствует более полному восприятию материала.

Значимость полученных результатов для развития научных знаний в области неврологии

По результатам, полученным автором, показано, что пациенты с БП, МСА и КБД находятся в состоянии хронического окислительного стресса

согласно повышенным показателям перекисного окисления липидов (ПОЛ) и изменениям про- антиоксидантной систем. При проведении кластерного анализа на основании параметров редокс-баланса подтверждено наличие 3 подтипов БП, а также выявлена их взаимосвязь с изменениями параметров окислительного стресса. Так, у пациентов с развитием заболевания по диффузно-распространенному патогенетическому подтипу БП выявлены наиболее выраженные изменения показателей ОС – снижение уровня восстановленного глутатиона и резкая активация миелопероксидазы (МПО). В то же время, у пациентов с развитием заболевания по лимбическому подтипу БП было выявлено аналогичное снижение уровня восстановленного глутатиона, в то время как содержание МПО было в 2 раза меньше, что характеризовало более умеренные изменения редокс-статуса пациентов. Для пациентов с течением болезни по стволовому подтипу БП были характерны самые высокие уровни восстановленного глутатиона, с содержанием МПО на уровне пациентов с развитием БП по стволовому подтипу, что указывало на самый низкоинтенсивный процесс ОС в сравнении с другими подтипами заболевания.

Ценность для практического здравоохранения результатов, выводов и практических рекомендаций диссертационного исследования

Важным результатом является сформулированные дифференциально-диагностические алгоритмы БП с выделением типичных и атипичных симптомов, которые целесообразно использовать для определения нозологической формы синдрома паркинсонизма и выявления смежных фенотипов БП. Распределение пациентов с БП по клинико-биохимическим подтипам, выделенным на основании параметров редокс-баланса, помогает в предопределении выбора продолжительности применения антиоксидантной терапии. Комплексная оценка клинических аспектов с применением анализа таблиц сопряженности позволило выделить типичные и атипичные симптомы для БП, выявить значимую взаимосвязь между развитием

моторных и немоторных проявлений, что диктует необходимость учета всех клинических симптомов на ранней стадии заболевания с целью предупреждения развития инвалидизирующих симптомов, например нарушения ходьбы высшего уровня, когнитивные нарушения, нарушения сна.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Основные положения диссертации достаточно полно отражены в печати. Автором опубликовано 7 научных работ, из них 3 – в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, из них 1 статья – в журнале, индексируемом в международной базе данных.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Хадзиевой Хади Измаиловны соответствует основным положениям диссертации с отражением актуальности темы, научной новизны, основных результатов и их обсуждений, выводов и практических рекомендаций.

Замечания к работе

При обсуждении данной диссертационной работы принципиальных замечаний не возникло. Однако, в плане проведения дискуссии, имеются несколько вопросов, на которые хотелось бы получить ответ.

1. Применялись ли нейролептики и каково было их значение в купировании психозов у пациентов с болезнью Паркинсона, у которых были получены положительные результаты в ответ на изменение дофаминергической терапии или добавление ингибиторов центральной холинэстеразы?

2. Назовите, пожалуйста, какие препараты Вы предлагаете использовать в качестве антиоксидантов у пациентов с болезнью Паркинсона при выявлении нарушений редокс-баланса?

Заключение

Диссертационное исследование Хадзиевой Х.И. на тему «Клиническое и прогностическое значение показателей окислительного стресса у пациентов с нейродегенеративным паркинсонизмом», выполненное под руководством заведующей кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом мануальной и рефлексотерапии Ростовского государственного медицинского университета, кандидата медицинских наук доцента Черниковой Ирины Владимировны, представленное к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная задача – совершенствование тактики ведения пациентов с болезнью Паркинсона и мультисистемными дегенерациями с использованием комплекса клиничко-биохимических критериев и разработка стратифицированного подхода при выборе антиоксидантной терапии. По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов, представленная работа полностью соответствует критериям, установленным п. 9-11 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г № 842 (в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016г №335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает Хадзиева Хади Измаиловна достойна присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Преподаватель кафедры нервных болезней

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»

Министерства обороны Российской Федерации

доктор медицинских наук доцент

(14.01.11-нервные болезни)

Труфанов Артем Геннадьевич

194044, г. Санкт-Петербург, улица академика Лебедева, 6

Телефон +7 (812) 542-34-20; +7 (911) 244-47-48

e-mail: trufanovart@gmail.com

Согласен на обработку моих персональных данных.

Труфанов Артем Геннадьевич

«19» 05 2021 г

Подпись Труфанова А.Г. ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь ученого совета

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»

Министерства обороны Российской Федерации

доктор медицинских наук профессор



Цыган Василий Николаевич

«19» 05 2021 г