

В 2018 году зачислена в число аспирантов на заочную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 14.01.11. Нервные болезни.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1539/Аз от 15.09.2022 года выдана ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

Нодель Марина Романовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Когнитивные и эмоциональные нарушения на ранних стадиях болезни Паркинсона», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24 Неврология, принято следующее заключение:

• Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа Махмудовой Гюльнары Жамидиновны на тему «Когнитивные и эмоциональные нарушения на ранних стадиях болезни Паркинсона», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24 Неврология, является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

• Актуальность темы диссертационного исследования

Болезнь Паркинсона (БП) является одним из самых частых хронических неврологических заболеваний пожилого возраста, приводящих к инвалидизации

пациентов. Среди лиц старше 60 лет распространенность БП достигает 1–2 %, увеличиваясь с возрастом [de Lau L.M.L., 2006].

БП проявляется широким спектром двигательных и недвигательных (нейросихиатрических, сенсорных, вегетативных) нарушений. Многосиндромность заболевания обусловлена распространенностью и мультисистемностью нейродегенеративного процесса (Chaudhuri K.R., Scharira A.H. 2009). Характерными проявлениями БП на всех стадиях являются когнитивные, эмоциональные и другие нейропсихиатрические нарушения (НПН) (Leentjens A.F. и соавт.2012) Наиболее частыми эмоциональными нарушениями являются депрессия и тревога, которые встречаются в среднем у 40-50% пациентов, что, как минимум, в 2-3 раза превышает частоту данных расстройств в соответствующей возрастной популяции [Leentjens A.F.G. с соавт. 2012].

Нарушения когнитивных функций разной степени тяжести с прогрессированием заболевания выявляются фактически у всех пациентов с БП. К моменту постановки диагноза недементные (легкие и умеренные) когнитивные расстройства (НДКР) отмечаются более, чем у трети больных, а к 3,5 годам от начала болезни они выявляются уже у 57% пациентов (Яхно Н.Н., Захаров В.В. 2014; Leentjens A.F.G Embier K.P., Brien J.T., Taylor J.P., 2012; Pfeiffer HC, Lokkegaard A, Zoetmulder M, Friberg L, Werdelin L. 2014).

Обращает на себя внимание высокая коморбидность эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с БП. В частности, у пациентов с НДКР частота депрессии составляет 60-70% в сравнении с 55% пациентов без НДКР[7]. В связи с этим встает вопрос о патофизиологической общности эмоциональных и когнитивных нарушений при БП. Обсуждаемые НПН могут быть параллельно развивающимися симптомами заболевания, когнитивные нарушения через негативные убеждения и неоптимальные стратегии поведения могут вызывать или усугублять имеющиеся тревогу или /и депрессию, а также наоборот, эмоциональные нарушения могут оказывать негативное влияние на когнитивные функции. Особенности когнитивных и эмоциональных нарушений на ранних

стадиях БП, а также характер и степень вероятного взаимовлияния этих нарушений требуют дальнейшего уточнения.

Получены свидетельства клинической неоднородности когнитивных и эмоциональных нарушений на разных стадиях БП (М.Р. Нодель, Н.Н.Яхно, 2015, Kehagia A.A., с соавт. 2013). Известно, что у ряда пациентов депрессия и тревога появляются за годы или десятилетия до развития клинической картины двигательных нарушений, при этом депрессия может являться основным начальным проявлением заболевания (Ishihara L., Brayne C. 2006, O'Sullivan S.S., Williams D.R., Gallagher D.A. и соавт.2008). Влияние сроков начала депрессии на особенности течения БП является недостаточно изученным вопросом.

Клиническая значимость НПН обусловлена негативным воздействием на качество жизни больных. Депрессия и когнитивные нарушения являются ведущими факторами, ухудшающими качество жизни больных на развернутых стадиях БП (Hely M.A., Morris J.G., с соавт 2005). Однако исследования степени влияния эмоциональных нарушений и НДКР на характеристики качества жизни на ранних стадиях болезни весьма малочисленны. НДКР не приводят к значимому изменению социальной адаптации больных, однако их потенциальное негативное влияние на качество жизни пациентов с БП требует уточнения.

Влияние дофаминергической терапии на эмоциональные и когнитивные нарушения, на отдельные аспекты качества жизни больных на ранних стадиях является недостаточно изученным, но практически важным вопросом ведения пациентов с БП.

• Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления научного исследования, в самостоятельном формировании плана исследования, определении целей и задач, методов исследования. Проведены: сбор анамнестических сведений, неврологический осмотр, оценка выраженности двигательных расстройств при помощи специально отобранных шкал,

тестирование когнитивных функций и оценка нейропсихиатрических симптомов, оценка изменения этих параметров на протяжении 8 недель, коррекция медикаментозной терапии. Весь материал был собран, проанализирован и обобщен в заключении и выводах автором лично.

• Степень достоверности результатов проведенных исследований

Автором выполнено обследование и динамическое наблюдение всех пациентов, включенных в исследование (61 пациент с I, II стадией болезни Паркинсона с депрессией и без депрессии). План обследования и лечения пациентов соответствует цели и задачам исследования. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

Проверена первичная документация (индивидуальные регистрационные карты, результаты оценки по специализированным шкалам и опросникам, протоколы исследования, база данных, истории болезней).

• Научная новизна результатов проведенных исследований

Уточнена тяжесть эмоциональных и когнитивных расстройств на ранних стадиях БП. Показано, что депрессия, апатия и тревожность легкой и умеренной степени тяжести являются характерными проявлениями ранних стадий БП, с нарастанием их частоты и тяжести от 1 ко 2 стадии БП. Показана феноменологическая самостоятельность апатии от депрессии примерно у трети пациентов с начальной БП без депрессии.

Отмечена относительная независимость выраженности депрессии, тревожности, апатии, когнитивной дисфункции от тяжести двигательных нарушений БП. С увеличением длительности БП выявлено нарастание апатии.

Показано, что депрессия может рассматриваться как предиктор более тяжелого течения заболевания (большей выраженности двигательных расстройств, нарушений управляющих когнитивных функций). Показано, что на ранних стадиях БП более чувствительным индикатором снижения управляющих когнитивных функций, чем увеличение стадии БП, является депрессия, а в случае отсутствия депрессии - апатия.

Показана гетерогенность пациентов на ранних стадиях БП по тяжести двигательных симптомов, когнитивной дисфункции в зависимости от периода начала, длительности аффективного расстройства. В частности, отмечена большая тяжесть двигательных нарушений и меньшая выраженность когнитивной дисфункции у пациентов с длительным анамнезом депрессии до развития двигательных симптомов БП.

Уточнены характер и степень взаимовлияния эмоциональных и когнитивных нарушений на ранних стадиях БП. Показано, что с ухудшением управляющих когнитивных функций на ранних стадиях БП больше связаны апатия, личностная тревога, а депрессия легкой и умеренной степени тяжести негативно влияет преимущественно на субъективную оценку когнитивных функций. Выявлена связь между снижением мобильности/повседневной активности и когнитивных управляющих и зрительно-пространственных функций.

Произведена детальная дифференцированная оценка влияния эмоциональных и когнитивных расстройств на отдельные аспекты качества жизни пациентов на ранних стадиях БП. Показано, что двигательные нарушения БП значимо снижают самооценку качества жизни лишь при наличии симптомов депрессии. У пациентов без симптомов депрессии отмечена связь двигательных симптомов только с ухудшением социальных аспектов качества жизни. Уточнено, что на ранних стадиях БП двигательные аспекты КЖ, отражающие характеристики мобильности и повседневной активности пациентов, определяются в значительной степени наличием эмоциональных и когнитивных нарушений.

Получены свидетельства эффективности дофаминергической терапии в плане уменьшения тяжести депрессии, тревоги; улучшения управляющих когнитивных функций. Показано, что на фоне проводимой дофаминергической терапии у пациентов на ранних стадиях БП выявляется связь между уменьшением тяжести когнитивных нарушений и динамикой двигательных симптомов, эмоциональных нарушений.

• Практическая значимость проведенных исследований

В настоящем исследовании обосновано, что в целях адекватной коррекции терапии и улучшения качества жизни каждому пациенту на ранней стадии БП требуется осуществлять диагностику эмоциональных и когнитивных нарушений. Показано, что оценка тяжести и особенностей депрессии, апатии и тревоги, когнитивной дисфункции имеет значение для прогнозирования течения заболевания, разработки индивидуализированной терапии. Целесообразно учитывать динамику эмоциональных и когнитивных расстройств для определения эффективности лечения БП. Уточнено, что результатом дофаминергической терапии является преимущественное улучшение таких аспектов качества жизни, как мобильность и эмоциональная активность. На основании тесной взаимосвязи двигательных, эмоциональных и когнитивных расстройств, отсутствия значимого улучшения на фоне терапии социальных аспектов качества жизни, обоснована необходимость включения в комплекс реабилитации пациентов с БП образовательных программ, когнитивного тренинга, подходов когнитивно-поведенческой психотерапии, социальной поддержки.

• Ценность научных работ соискателя ученой степени

Данные, полученные в рамках проведенного исследования, показали, что на ранних стадиях БП требуется оценка эмоциональных, мотивационных нарушений для разработки оптимальной индивидуализированной тактики терапии, улучшения качества жизни пациентов. При длительном анамнезе депрессивных нарушений у пациентов на ранних стадиях БП следует обращать особое внимание на нарушения социальных аспектов качества жизни с целью адекватной их реабилитации нелекарственными методами терапии. При разработке реабилитационных программ, направленных на улучшение двигательной активности пациентов на ранних стадиях БП, требуется оценка управляющих и зрительно-пространственных когнитивных функций. Коррекция эмоциональных нарушений у пациентов на ранних стадиях БП позволяет уменьшить проявления когнитивной дисфункции. Критерием эффективности дофаминергической терапии на ранних стадиях болезни Паркинсона, помимо оценки двигательных

функций, должна являться положительная динамика эмоциональных, когнитивных нарушений качества жизни. Эти данные представляют несомненную ценность данной научной работы.

• Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Махмудовой Гюльнары Жамидиновны на тему «Когнитивные и эмоциональные нарушения на ранних стадиях болезни Паркинсона» внедрены в лечебный процесс неврологического отделения Клиники нервных болезней имени А.Я. Кожевникова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Акт № 63 от 27.04.2022г. Основные научные положения внедрены в учебный процесс кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского при изучении дисциплины Неврология студентами, ординаторами, аспирантами по специальности специализации 3.1.24 Неврология. Акт № 64 от 27.04.2022 г.

• Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Когнитивные и эмоциональные нарушения на ранних стадиях болезни Паркинсона» (исполнитель – Махмудова Гюльнара Жамидиновна). Выписка из протокола Локального этического Комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) №06-19 от 15.05.2019 г.

• Научная специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация «Когнитивные и эмоциональные нарушения на ранних стадиях болезни Паркинсона» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук аспиранта кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского соответствует паспорту специальности 3.1.24 Неврология

• Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, из них 2 оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России / Перечень Университета, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus; 2 статьи - иные публикации по теме диссертационного исследования; 2 публикации в материалах международных и всероссийских научных конференций;.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России:

- 1) **Махмудова Г. Ж.**, Нийноя И. Н. В., Ширшова Е.В. Аффективные и когнитивные нарушения на ранних стадиях болезни Паркинсона **Клиническая практика**. 2022;13(2): 39–47.
- 2) Нодель М.Р., **Махмудова Г. Ж.**, Нийноя И. Н. В., Романов Д. В. Особенности пациентов с депрессией на ранних стадиях болезни Паркинсона: поперечное наблюдательное исследование // **CONSILIUM MEDICUM**. 2022; 24(2):118–122.

Оригинальные научные статьи в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus:

- 1) Нодель М.Р. **Махмудова Г.Ж.**, Нийноя И.Н.В., Романов Д.В. Влияние аффективных и когнитивных нарушений на качество жизни у пациентов на ранних стадиях болезни Паркинсона // **Неврологический журнал**. – 2022. – Т. 27. – №. 4. – С. 62-68.
- 2) Нийноя И. Н. В., Романов Д. В., **Махмудова Г. Ж.**, Нодель М. Р. Депрессия при болезни Паркинсона: аспекты психопатологической структуры и нозологической квалификации // **Психиатрия**. – 2019. – Т. 17. – №. 4. – С. 38-48.

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

- 1) М.Р.Нодель, **Г.Ж.Махмудова**. Взаимоотношения депрессии и когнитивных нарушений у пациентов с ранней стадией болезни Паркинсона. **Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройства движений**. 2022; №.2. – С. 145-148.
- 2) Нийноя И. Н. В., Романов Д. В., Дамулин И. В., Нодель М. Р., **Махмудова Г. Ж.**, Дмитренко К. Ю. Депрессия при болезни Паркинсона (обзор литературы) // **Психические расстройства в общей медицине**. – 2018. – №. 3-4. – С. 37-44.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования

- 1) Нийноя И. Н. В., **Махмудова Г. Ж.**, Романов Д. В., Нодель М. Р., Парфенов Е. А., Дмитренко К.Ю. Клиника депрессий, ассоциированных с болезнью Паркинсона // **Материалы Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию Научного центра психического здоровья «Психиатрическая наука в истории и перспективе»** – 2019 – С. 49-52.
- 2) Дмитренко К. Ю., Нийноя И. Н. В., **Махмудова Г. Ж.** Клинические особенности депрессий при болезни Паркинсона // **Материалы 77-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины»** – 2019. – С. 110.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

- 1) 77-ая Международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов 2019 г. Волгоград
- 2) III Межрегиональный нейросаммит по болезни Паркинсона 2021 г. Казань
- 3) Всероссийская научно-практическая конференция, посвященная первооткрывателю клещевого энцефалита Александру Гавриловичу Панову 2021 г. Санкт-Петербург
- 4) Вейновские чтения 18-я конференция, посвященная памяти А.М. Вейна 10-12 февраля 2022

5) Нейрофорум-2022 и 5 Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений 23-24 июня 2022 года.

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Махмудовой Гюльнары Жамидиновны «Когнитивные и эмоциональные нарушения на ранних стадиях болезни Паркинсона» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24 Неврология.

Заключение принято на заседании кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 29 чел.

Результаты голосования: «за» – 29 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 3 от 14 сентября 2022 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)



В.А. Парфенов