

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России) Катунинной Елены Анатольевны на диссертацию Спектор Екатерины Дмитриевны на тему «Синдром периодических движений конечностей во сне у больных с церебральной микроангиопатией: клиничко-нейрофизиологическое исследование», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.001.24 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

Актуальность темы исследования

Синдром периодических движений конечностей во сне является малоизученным феноменом как с точки зрения патогенеза, так и с позиций клинической значимости. Диссертационное исследование Спектор Е. Д. посвящено изучению связи избыточной двигательной активности во сне с течением церебральной микроангиопатии. Ввиду прогрессирующего характера и социальной значимости сосудистой патологии головного мозга, выявление факторов прогрессирования и поиск маркеров более неблагоприятного течения этой группы заболеваний является важной проблемой современной неврологии.

Синдром периодических движений конечностей во сне является распространенным состоянием в популяции лиц пожилого возраста, и встречается у каждого третьего человека старше 65 лет, зачастую, однако, не приводя к нарушениям ночного сна или дневного функционирования. Исследования, посвященные физиологическим изменениям, возникающим в момент возникновения периодической двигательной активности во сне, выявили транзиторное увеличение частоты сердечных сокращений и артериального давления, а также изменение вариабельности сердечного ритма. В теоретическом аспекте такая ситуация представляется неблагоприятной в отношении течения сердечно-сосудистой, в том числе цереброваскулярной патологии, тем не менее, необходимы проспективные исследования с клинической оценкой для установления такого влияния. Диссертационная работа Спектор Е.Д. имеет проспективный дизайн и нацелена на выявление как морфологических, так и клинических (нейропсихологических) изменений при церебральной микроангиопатии в зависимости от наличия и интенсивности периодической двигательной активности во сне.

Актуальной проблемой сомнологии также является упрощение диагностических процедур, поскольку имеющийся в настоящее время «золотой стандарт» исследований сна – ночная полисомнография – является трудоемкой процедурой, которая представляется избыточной в ситуации, когда необходима оценка движений ног во сне. В диссертационной работе Спектор Е.Д. разработан и валидирован опросник, позволяющий заподозрить наличие синдрома периодических движений ног во время клинической беседы, а также валидирован актиграфический способ регистрации движений ног во сне, позволяющий

произвести достаточно точную оценки индекса движений ног, который служит основным способом оценки данного расстройства.

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

В диссертации Спектор Е.Д. были проанализированы данные клинической выборки, сформированной из пациентов Клиники нервных болезней имени А.Я. Кожевникова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) и пациентов ГБУЗ ГКБ им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы.

Результаты диссертационного исследования внедрены в научную работу кафедры неврологии и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), а также в лечебный процесс отделения медицины сна Клиники нервных болезней имени А.Я. Кожевникова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Достоверность и научная новизна исследования и полученных результатов

Необходимая степень достоверности представленных результатов обусловлена репрезентативностью выборок пациентов, включенных в исследование, выполнением работы согласно цели и задачам, использованием актуальных методов диагностики и лечения, подтверждена проверкой первичной документации. Обработка полученных результатов исследования произведена в соответствии с рекомендуемыми методами статистического анализа медико-биологических исследований. Используемые методы научного анализа отвечают поставленной цели и задачам. Практические рекомендации и выводы соответствуют цели и задачам диссертационного исследования. Результаты исследования научно обоснованы.

Проведен комплексный анализ влияния синдрома периодических движений конечностей во сне на течение церебральной микроангиопатии, включая клинические и нейровизуализационные аспекты заболевания, а также оценку качества ночного сна. Обнаруженные эффекты позволяют считать данный синдром маркером более неблагоприятного течения болезни малых сосудов с точки зрения прогрессирования нейровизуализационных изменений, однако, с учетом отсутствия клинических последствий такого влияния и отсутствия негативных эффектов в отношении ночного сна, а также малого в целом влияния на МР-картину, синдром периодических движений конечностей во сне нельзя считать потенциальной терапевтической мишенью.

Другой стороной диссертационного исследования, определяющей его научную новизну, является разработка диагностических процедур для выявления синдрома периодических движений конечностей во сне. Также проведена оценка темпов прогрессирования церебральной микроангиопатии и частоты возникновения различных ее морфологических маркеров, что не имеет научной новизны, однако дополняет имеющиеся литературные данные по этому вопросу.

Значимость представленных результатов для науки и практики

Проведено обследование и динамическое наблюдение в течение 1 года 50 пациентов с церебральной микроангиопатией, часть из которых имела синдром периодических движений конечностей во сне. Диссертантом установлено, что пациенты с увеличенным числом периодических движений конечностей во сне, имеют более быстрые темпы прогрессирования морфологических изменений головного мозга, характерных для церебральной микроангиопатии. В ходе выполнения работы автором были разработаны и валидированы инструменты диагностики данного синдрома в виде опросника и актиграфической методики.

Разработанный автором опросник позволяет с высокой вероятностью заподозрить наличие периодической двигательной активности во сне у пациента на этапе клинического интервью до применения инструментальной диагностики, примененный им актиграфический метод позволяет с большей точностью оценивать темпы развития церебральной микроангиопатии у этих больных.

Результаты нейропсихологического тестирования пациентов с церебральной микроангиопатией в динамике предоставляет ценную информацию касательно того, какие тесты и шкалы в наибольшей степени подходят для оценки изменений, произошедших за короткий период времени и затрагивающих исполнительный домен когнитивных функций. Использование протокола нейропсихологического тестирования, включающего эти шкалы, позволит улучшить качество динамического наблюдения пациентов с церебральной микроангиопатией.

Автором построена регрессионная модель, демонстрирующая вклад синдрома периодических движений конечностей во сне в темпы прироста объема лейкоареоза у пациентов с церебральной микроангиопатией. Также проведена оценка различных шкал, характеризующих МР-картину при церебральной микроангиопатии, и проведен сравнительный анализ способности этих шкал отражать изменения, накапливающиеся в белом веществе головного мозга с течением времени. Аналогичный анализ проведен в отношении различных тестов и шкал, входящих в протокол нейропсихологического исследования, и построена регрессионная модель, не подтверждающая влияние периодических движений ног во сне на прогрессирование когнитивной дисфункции. Для объяснения этого явления был дополнительно проведен корреляционный анализ, демонстрирующий специфичный паттерн повреждения белого вещества головного мозга при наличии периодических движений ног, заключающийся в преимущественном поражении белого вещества глубокой локализации, которое в меньшей степени ассоциировано с дизрегуляторными нарушениями по сравнению с поражением перивентрикулярного и юкстакортикального белого вещества, что представляет интерес в теоретическом отношении.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Спектор Е.Д. выполнена по специальности 3.1.24. Неврология. Представленная диссертация соответствует паспорту научной специальности, а также области исследования, согласно пункту 12 паспорта научной специальности «Нервные болезни» (Неврология нарушений сна и бодрствования).

Полнота освещения результатов диссертации в научной печати. Количество публикаций в журналах из перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 5 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, из них 3 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России; 1 публикация в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Структура и оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Спектор Е.Д. выполнена по традиционному плану и изложена на 125 машинописных страницах, включает введение, главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, приложения и список литературы, включающий 165 источников, в том числе отечественных – 15, иностранных – 150. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 18 рисунками.

Во введении изложено современное состояние вопроса, продемонстрирована актуальность существующей проблемы. Сформулированы цель и задачи исследования, обоснованы научная новизна и практическая значимость результатов исследования.

Обзор литературы отражает современные представления о патогенезе периодических движений конечностей во сне, их место в номенклатуре расстройств сна, связь с вегетативной дисфункцией, критерии диагностики, а также литературные данные о патогенезе церебральной микроангиопатии и ее месте в классификации цереброваскулярных заболеваний. Рассмотренные в литературном обзоре современные представления об изучаемой проблеме делают обоснованной выдвигаемую автором гипотезу о возможном влиянии периодических движений конечностей во сне на течение цереброваскулярной патологии.

Вторая глава содержит подробное описание методов клинического, нейропсихологического, электрофизиологического и нейровизуализационного методов исследования.

Глава «Результаты исследования» содержит подробную информацию о данных клинической, нейропсихологической и инструментальной оценки исследуемой выборки, а также результаты статистического анализа полученных данных.

Вся представленная информация хорошо иллюстрирована.

В разделе обсуждения результатов автор обобщает полученные данные, сопоставляет их с имеющимися литературными данными и рассматривает факторы, способные оказать влияние на результаты проведенного исследования. Здесь же критически рассматриваются слабые стороны и ограничения исследования.

Итог проведенной работы отражен в разделе «Заключение» в виде краткого резюме.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат соответствует основным положениям и выводам, представленным в диссертации. Материал автореферата изложен доступно, грамотно и последовательно, содержит достаточное количество иллюстраций.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Спектор Е.Д. «Синдром периодических движений конечностей во сне у больных с церебральной микроангиопатией: клинико-нейрофизиологическое исследование» имеет научную новизну и практическую значимость. Исследование проведено на высоком методическом уровне, выполнен анализ и интерпретация полученных результатов, получены ценные в теоретическом отношении результаты. Работа, несомненно, имеет большую клиническую значимость, поднимает вопросы многофакторности микроангиопатии головного мозга, необходимости учета всех факторов риска и индивидуального подхода к терапии. Разработанный опросник для выявления синдрома периодических движений во сне, а также оценка чувствительности и специфичности актиграфии в диагностике этого синдрома является важным практическим результатом работы.

Принципиальных замечаний к работе нет. Работа интересна и клинически значима. Вместе с тем, есть несколько замечаний, связанных с желанием более полно понять суть проведенного диссертационного исследования.

1. Теоретическим обоснованием нарастания лейкоареоза при синдроме периодических движений ног во сне, полученным в Вашей работе, является повышение тонуса симпатической нервной системы и опосредованное негативное влияние на сердечно-сосудистую систему. Желательно это было подтвердить результатами суточного мониторинга артериального давления и пульса, тестами, оценивающими реактивность вегетативной нервной системы, тем более что влияния на качество сна не было отмечено в Вашей работе.

2. Активация симпатической нервной системы, сопряжена с выбросом кортизола и повышением риска тревожно-депрессивных расстройств. Вероятно, имело смысл оценить изменение эмоционально-аффективных расстройств в динамике и провести корреляции с нейровизуализационными параметрами и синдромом периодических движений ног. Известно, что перивентрикулярный лейкоареоз сопряжен с нарастанием эмоционально-аффективных нарушений.

В процессе ознакомления с результатами диссертационной работой возник вопрос:

1. Оценивалось ли Вами обратная связь, между нарастанием микрососудистых изменений в стволе мозга, возрастными изменениями и риском развития синдрома периодических движений конечностями?

Отмеченные замечания и заданный вопрос не снижают высокую оценку диссертационной работы Спектор Е.Д. и обусловлены большим интересом к тематике диссертации.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Спектор Екатерины Дмитриевны на тему: «Синдром периодических движений конечностей во сне у больных с церебральной микроангиопатией: клинико-нейрофизиологическое исследование», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология, выполненная под руководством к.м.н., доцента Полуэктова Михаила Гурьевича, является завершенным научно-квалификационным трудом, содержащим решение актуальной научно-практической задачи – установления клинической роли периодических движений конечностей во сне, имеющей существенное значение для специальности 3.1.24. Неврология, что соответствует требованиям п.16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Спектор Екатерина Дмитриевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

Официальный оппонент
Профессор кафедры неврологии,
нейрохирургии и медицинской генетики
лечебного факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России,
доктор медицинских наук (3.1.24. Неврология)

Катунина Елена Анатольевна

Согласна на обработку персональных данных

Катунина Елена Анатольевна

Подпись доктора медицинских наук, доцента Е. А. Катуниной ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ

им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Кандидат медицинских наук, доцент

28.02.2022 .



Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
Тел.: +7 (495) 434-03-29, Официальный сайт: <https://www.rsmu.ru>. E-mail: rsmu@rsmu.ru