

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА ДСУ 208.001.24

созданного на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), по диссертационной работе, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

аттестационное дело № 74.01-07/208-2023

решение диссертационного совета от 15 ноября 2023 г. протокол № 17

О присуждении Махмудовой Гюльнаре Жамидиновне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук

Диссертация «Когнитивные и эмоциональные нарушения на ранних стадиях болезни Паркинсона», в виде рукописи по специальности 3.1.24. Неврология принята к защите 11 октября 2023 г. (протокол № 14/2) диссертационным советом ДСУ 208.001.24, созданным при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2 (Приказ ректора № 1203/Р от 05.10.2022г).

Соискатель, Махмудова Гюльнара Жамидиновна, 10 июля 1991 года рождения, гражданство Российская Федерация, в 2014 г. окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Дагестанскую государственную медицинскую академию Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Педиатрия».

В 2018 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на заочную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 14.01.11. Нервные болезни (3.1.24. Неврология). Отчислена из аспирантуры в 2022 году в связи с окончанием обучения. Работает в должности врача невролога в Федеральном научно-клиническом центре ФМБА России с 2018 г. по настоящее время.

Диссертация «Когнитивные и эмоциональные нарушения на ранних стадиях болезни Паркинсона», по специальности 3.1.24. Неврология, выполнена на кафедре нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский

Университет)

Научный руководитель:

НОДЕЛЬ МАРИНА РОМАНОВНА – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Официальные оппоненты:

СМОЛЕНЦЕВА ИРИНА ГЕННАДЬЕВНА – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии, профессор кафедры;

БОГДАНОВ РИНАТ РАВИЛЕВИЧ – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии Института усовершенствования врачей, заведующий кафедрой;

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии» в своем положительном заключении, составленном и подписанном доктором медицинских наук (3.1.24. Неврология), ведущим научным сотрудником Федотовой Екатериной Юрьевной, указало, что диссертационная работа Махмудовой Гюльнары Жамидиновны «Когнитивные и эмоциональные нарушения на ранних стадиях болезни Паркинсона» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по определению когнитивных и эмоциональных нарушений на ранних стадиях болезни Паркинсона (БП) и их влияния на качество жизни пациента с БП, имеющей существенное значение для неврологии. Подчеркивается, что диссертационная работа выполнена на достаточном количестве клинических наблюдений. По актуальности, новизне и объему исследования, достоверности полученных результатов, выводов, научной и практической значимости, диссертационная работа Махмудовой Г.Ж.

полностью соответствует требованиям к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук п.16 Положения о присуждении учёных степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденным приказом ректора Сеченовского Университета от 06.06.2022 № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Махмудова Гюльнара Жамидиновна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24 Неврология.

Соискатель имеет 8 опубликованных работ по теме диссертации, общим объемом 1,7 печатных листа, в том числе из них 2 оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, 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. Авторский вклад не менее 50 %.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

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 // **Российский неврологический журнал**. – 2022.- № 4. 62-68. [Scopus]
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. [Scopus]
3. **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.
4. 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.

На автореферат диссертации поступили **отзывы от:**

БУРДАКОВА ВЛАДИМИРА ВЛАДИМИРОВИЧА, доктора медицинских наук, профессора кафедры неврологии, медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет».

ПОВЕРЕННОВОЙ ИРИНЫ ЕВГЕНЬЕВНЫ, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой неврологии и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

КАТУНИНОЙ ЕЛЕНА АНАТОЛЬЕВНЫ, 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

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывался тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых научных журналах.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии» выбрано в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: комплексном обследовании репрезентативной выборки пациентов (61 человек) на ранних стадиях болезни Паркинсона (на 1-2 стадии заболевания по шкале Hoehn-Yahr, с длительностью заболевания менее 5 лет), включавшем неврологическую оценку двигательных симптомов заболевания по Шкале оценки стадии болезни Паркинсона Hoehn-Yahr, Унифицированной шкале оценки БП (УШОБП); диагностику и оценку тяжести депрессии (на основании проведения очного психиатрического интервью, оценке по шкале депрессии Бека), тревоги (по опроснику тревоги Спилбергера, шкале оценки тревожности при

болезни Паркинсона Leentjens AF), апатии (по Шкале оценки апатии S.E.Starkstein); качественную и количественную оценку когнитивных функций (с помощью Диагностических критериев умеренных когнитивных расстройств при болезни Паркинсона, Шкалы оценки когнитивных функций при болезни Паркинсона-ШОБП-Ког, тестов на оценку лобной дисфункции- внимания Струпа-Stroop test: скорости простой и сложной реакций выбора; оценку качества жизни по специализированному опроснику ее оценки ; наблюдавшихся в динамике на фоне проведения дофаминергической терапии, с использованием адекватного аппарата статистической обработки данных,

показано, что нейропсихиатрические нарушения – депрессия, тревога, апатия, нарушения внимания и управляющих когнитивных функций являются характерными проявлениями заболевания на ранних двигательных стадиях болезни Паркинсона: выявлена высокая распространенность депрессии (легкой степени – у 33%, выраженной и тяжелой степени-у 38% больных, из них тяжелой степени- в 7% случаев); клинически значимой апатии (у 45% больных), личностной тревожности (у 66% больных- высокого уровня) и реактивной тревожности (у 67% пациентов - среднего уровня).Выявлена большая тяжесть депрессии, апатии и личной тревожности у пациентов на 2 стадии БП в сравнении с пациентами на 1 стадии болезни;

показано, что депрессия на ранних стадиях болезни Паркинсона может рассматриваться как маркер более тяжелого течения заболевания, прогрессирования нарушений управляющих функций: у пациентов с депрессией отмечена большая тяжесть двигательных нарушений и степень снижения повседневной активности; у большинства пациентов с депрессией (80%) были выявлены умеренные когнитивные расстройства, в то время как у большинства пациентов без депрессии (85%) когнитивные нарушения были легкими; показано, что на степень снижения управляющих когнитивных функций у обследованных больных в большей степени влияло наличие депрессии, чем увеличение стадии БП;

доказано, что комплексная оценка характеристик эмоциональных нарушений зависит от преморбидных эмоциональных расстройств: У 25% больных с депрессией на момент обследования симптомы депрессии отмечались более чем за 5 лет, у 21% менее чем за 5 лет до появления двигательных симптомов БП. У46% больных с депрессией развитие депрессии совпало с появлением двигательных симптомов, а у 8% депрессия развилась более чем через 2 года после появления двигательных симптомов БП;

установлена гетерогенность пациентов на ранних стадиях БП по тяжести двигательных симптомов, когнитивной дисфункции в зависимости от периода начала, длительности эмоционального расстройства: среди всех пациентов с депрессией большая тяжесть нарушений двигательных функций выявлена у больных с длительным анамнезом депрессивного расстройства (более 5 лет) до развития двигательных симптомов заболевания, в

то время как большая выраженность апатии, когнитивной дисфункции (нарушений нейродинамических характеристик, снижения управляющих функций) отмечена в подгруппе с развитием депрессии после появления двигательных симптомов болезни Паркинсона;

обоснована необходимость уточнения характера эмоциональных расстройств до проявления двигательных симптомов для проведения персонифицированной комплексной терапии и эффективной реабилитации пациентов на ранних стадиях болезни Паркинсона: у пациентов с длительным анамнезом депрессии выявлена большая тяжесть тревожного нарушения – социофобии, что обосновывает необходимость проведения психотерапии, противотревожной фармакотерапии у данной категории больных;

показано слабое влияние тяжести двигательных нарушений на выраженность эмоциональных и мотивационных нарушений: наличие корреляционной связи средней или слабой силы между оценками двигательных функций и эмоциональных нарушений, апатии, что свидетельствует о большей значимости других, помимо выраженности паркинсонизма, патогенетических факторов (нейрохимических, социальных, др);

показано определяющее влияние эмоциональных нарушений на самооценку двигательных и социальных аспектов качества жизни пациентов: лишь у пациентов с депрессией выявлена статистически значимая положительная корреляционная связь между показателями тяжести двигательных нарушений и оценками качества жизни (суммарной оценкой, оценками мобильности/повседневной активности, телесного дискомфорта), в то время как у пациентов без депрессии выявлена сильная статистически значимая положительная корреляционная связь лишь между оценками двигательных аспектов повседневной жизни и ухудшением социальных контактов;

установлено, что наличие когнитивных нарушений ухудшает такие показатели качества жизни, как мобильность и повседневная активность: выявлена статистически значимая корреляционная связь средней силы между оценками двигательных аспектов качества жизни (мобильности, повседневной активности, телесного дискомфорта) и показателями когнитивных функций- суммарной оценкой когнитивных функций, показателем зрительно-пространственных функций, результатами выполнения тестов на управляющие лобные функции;

определены характер и степень взаимовлияния эмоциональных и когнитивных нарушений: у пациентов с симптомами депрессии выявлена статистически значимая положительная связь средней силы между оценками управляющих когнитивных функций и личностной тревоги,; у пациентов без депрессии – между снижением когнитивных функций и апатией, что позволило заключить о преимущественном негативном влиянии на когнитивные функции тревоги у пациентов с депрессией, а в случае отсутствия депрессии- о значимости апатии в усугублении когнитивной дисфункции ;

доказано, что наличие аффективных нарушений сопровождается ухудшением социальных аспектов качества жизни при болезни Паркинсона;

показано, что дофаминергическая терапия на ранних стадиях приводит к уменьшению тяжести когнитивных и эмоциональных нарушений: после коррекции дофаминергической терапии отмечено статистически значимое снижение тяжести депрессии, тревоги; улучшение управляющих когнитивных функций (по результатам 3 части теста Струпа, индекса интерференции) ($p < 0.05$); улучшение оценки качества жизни пациентов (по суммарной оценке, показателям мобильности и эмоциональной активности) ($p < 0.05$); отмечена статистически значимая корреляционная связь средней силы между улучшением оценок качества жизни и положительной динамикой показателей депрессии и когнитивных функций.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

обоснованы положения, сформировавшие научные предпосылки для повсеместного внедрения мер по ранней диагностике эмоциональных, когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона в целях адекватной коррекции терапии и улучшения качества жизни: у большинства пациентов с ранними двигательными стадиями выявляются депрессия, тревога, апатия, когнитивная дисфункция, которые в значительной степени определяют самооценку двигательных симптомов заболевания, влияют на значимые аспекты социальной жизни;

показано, что оценка тяжести и особенностей депрессии, апатии и тревоги, когнитивной дисфункции имеет значение для прогнозирования течения заболевания, разработки индивидуализированной терапии: депрессия на ранних двигательных стадиях болезни Паркинсона является маркером прогрессирования управляющих когнитивных функций; у пациентов с депрессией показана значимость тревоги, а у пациентов без депрессии – значимость апатии в ухудшении когнитивных функций; коррекция тревоги и депрессии позволяет уменьшить выраженность когнитивной дисфункции;

представлена роль снижения социальных аспектов качества жизни при длительном анамнезе депрессивных нарушений у пациентов на ранних стадиях БП на основании большей тяжести нарушения аспектов общения по многопрофильному опроснику оценки качества жизни, тяжести социофобии, что обосновывает необходимость уточнения анамнеза эмоциональных нарушений, диагностику нарушений социальных аспектов жизни вследствие тревожных расстройств для формирования комплексной персонифицированной терапии.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

обоснована необходимость включения в комплекс реабилитации пациентов с БП образовательных программ, когнитивного тренинга, подходов когнитивно-поведенческой психотерапии, социальной поддержки, кинезиотерапии что связано с доказательством значимых связей между тяжестью и самооценкой тяжести двигательными симптомами заболевания и эмоциональных, когнитивных нарушений; между эмоциональными нарушениями и ухудшением повседневной активности, двигательных, социальных аспектов качества жизни;

созданы практические рекомендации для врачей – неврологов, позволяющие разработать оптимальную индивидуализированную тактику терапии пациентов на ранних стадиях болезни Паркинсона с учетом характера и тяжести депрессии, тревоги, когнитивной дисфункции;

внедрены результаты диссертационного исследования в клиническую практику клиники нервных болезней, педагогический процесс на кафедре нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

достоверность полученных в работе результатов достигнута за счет достаточного по объему и уровню репрезентативности материала (в работу включен 61 пациент с ранними проявлениями БП);

оригинальность и достоверность полученных в диссертационном исследовании данных подтверждена экспертизой первичной документации и результатами проверки системой «Антиплагиат»;

использованы современные методики исследования, позволившие провести выборку пациентов согласно критериям включения, с применением адекватных методов статистического анализа, что позволило соблюсти все принципы доказательной медицины;

идея исследования базируется на анализе теоретических и практических данных, обобщения мирового передового опыта;

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в формулировании темы, постановке цели и задач исследования, разработке дизайна исследования и выбора методов анализа. Автором самостоятельно выполнено обследование и динамическое наблюдение всех пациентов, включенных в исследование (61 пациент с 1-2 стадиями болезни Паркинсона с депрессией и без депрессии), сбор анамнестических сведений, неврологический осмотр, оценка выраженности двигательных расстройств при

помощи специально отобранных шкал, тестирование когнитивных функций и выявление нейропсихиатрических симптомов, оценка динамики изменения этих параметров на протяжении 8 недель. Автор самостоятельно оценивал клинический ответ и в случае необходимости проводил корректировку схемы приема с последующим динамическим наблюдением. Автором самостоятельно был проведен поиск, отбор и анализ релевантных российских и международных источников литературы, сформулирован план и сформирован обзор литературы. Автором были обработаны данные с применением методов медицинской статистики. При статистическом анализе исходные данные проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk), что определяло использовавшиеся в дальнейшем методики статистической обработки. Для оценки различий средних значений непрерывных переменных с нормальным распределением использовали дисперсионный анализ с апостериорным тестом Тьюки (Tukey post-hoc test) для независимых групп и парный тест Стьюдента для зависимых групп. Для оценки различий порядковых переменных и непрерывных переменных с распределением, отличающимся от нормального, в независимых группах использовали критерий Манна-Уитни-Уилкоксона (Mann-Whitney-Wilcoxon test) или Крускалла-Уолиса (Kruskal-Wallis test) с последующим попарным сравнением с помощью теста Манна-Уитни-Уилкоксона; в зависимых группах – критерий Уилкоксона для связанных переменных (Wilcoxon signed rank test). Для сравнения частоты распределения признаков в независимых группах использовали точный тест Фишера (Fisher's exact test), в зависимых группах – критерий Макнемара (McNemar chi-square test) или Макнемара-Боукера (McNemar-Bowker test). Для оценки связей между различными переменными использовали Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Статистически анализ полученных результатов был проведен с использованием языка программирования R (оболочка RStudio версии 1.2.1335 2009–2019, RStudio Inc., Boston, MA). Автору принадлежит ведущая роль в написании статей 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.

Диссертационная работа Махмудовой Гюльнары Жамидиновны на тему: «Когнитивные и эмоциональные нарушения на ранних стадиях болезни Паркинсона»,

представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология, является законченной научно-квалификационной работой, имеющей важное медико-социальное значение.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям пункта 16 Положения о присуждении учёных степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденным приказом ректора Сеченовского Университета от 06.06.2022 № 0692/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24 Неврология.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было, членами диссертационного совета был задан ряд вопросов, на которые соискатель Махмудова Гюльнара Жамидиновна дала исчерпывающие ответы.

По результатам защиты диссертации на заседании 15 ноября 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи по определению когнитивных и эмоциональных нарушений на ранних стадиях болезни Паркинсона и их влияния на качество жизни пациента с БП, имеющей существенное значение для неврологии, присудить Махмудовой Гюльнаре Жамидиновне ученую степень кандидата медицинских наук.

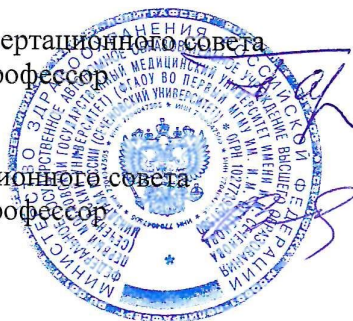
При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, присутствующих на заседании, из них 11 докторов по специальности рассматриваемой диссертации, из 20 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: «за» присуждение ученой степени – 14, «против» присуждения ученой степени – 1, недействительных бюллетеней – 1.

Председательствующий диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

В.А. Парфенов

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

О.Е. Зиновьева



16.11.2023