

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО) Васениной Елены Евгеньевны на диссертацию Спектор Екатерины Дмитриевны на тему «Синдром периодических движений конечностей во сне у больных с церебральной микроангиопатией: клинико-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

Распространенность синдрома периодических движений конечностей во сне в общей популяции оценивается в 6%, при этом у лиц пожилого возраста она достигает 34%. Причина такого увеличения частоты встречаемости с возрастом не ясна, однако, с учетом одновременно высокой распространенности цереброваскулярной патологии в этой возрастной группе, представляет научный интерес взаимное влияние друг на друга этих двух состояний, особенно учитывая накапливающиеся данные о вегетативных эффектах синдрома периодических движений конечностей во сне.

Клиническое значение синдрома периодических конечностей в настоящее время является предметом дискуссий, и единого мнения по этому вопросу в научном сообществе пока не сформировано. Чаще всего периодические движения конечностей не оказывают значительного влияния на качество ночного сна, поэтому в сомнологическом аспекте они трактуются в основном как полисомнографическая находка. Для установления влияния наличия данного синдрома на течение соматической патологии требуются крупные наблюдательные исследования, которых в настоящее время

проведено недостаточно, однако имеются основания предполагать, что синдром периодических движений конечностей во сне ухудшает исходы у пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистого профиля. Установлено негативное влияние для таких конечных точек, как риск возникновения сердечно-сосудистых событий, смерти вследствие сердечно-сосудистых событий, риск развития фибрилляции предсердий у пожилых лиц, гипертрофия левого желудочка и риск фатальных кардиоваскулярных событий.

Спектор Е.Д. произвела оценку влияния периодических движений конечностей во сне на объем гиперинтенсивного белого вещества головного мозга, а также на другие морфологические маркеры церебральной микроангиопатии (церебральные микрокровоизлияния, бессимптомные лакунарные инфаркты), в отношении которых, однако, не было получено достоверных результатов ввиду их относительно редкого возникновения. Такая оценка дополняет данные предшествующих исследований и позволяет сформировать более полную картину, касающуюся роли периодических движений конечностей во сне в течении различных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

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

Научные положения, представленные в диссертационной работе, базируются на результатах исследования репрезентативной группы пациентов. Формирование выборки осуществлялось в соответствии с критериями включения, невключения и исключения из исследования. Используются современные клинические, нейропсихологические и инструментальные методы исследования, позволяющие получить объективные сведения о состоянии больных. Методы статистического анализа материала соответствуют характеру выборки и поставленным задачам. Выводы и практические рекомендации органично вытекают из результатов проведенного исследования, четко сформулированы и соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

Достоверность и научная новизна исследования и полученных результатов

Достоверность представленных результатов обусловлена достаточным размером выборок пациентов (основная группа – 26 пациентов с церебральной

микроангиопатией и синдромом периодических движений конечностей во сне, группа сравнения – 24 пациента с церебральной микроангиопатией без синдрома периодических движений конечностей во сне), включенных в исследование. Исследование носило проспективный характер: пациенты основной группы с синдромом периодических движений конечностей во сне и пациенты группы сравнения без двигательных нарушений во сне обследованы дважды. В момент включения в исследование и спустя 15 месяцев наблюдения. Результаты диссертационного исследования получены с применением стандартизированных и валидизированных методик. Обработка полученных результатов исследования произведена в соответствии с рекомендуемыми методами статистического анализа медико-биологических исследований с использованием программного обеспечения R (версия 4.1.3).

Используемые методы научного анализа отвечают поставленным цели и задачам. Практические рекомендации и выводы соответствуют цели и задачам диссертационного исследования. Результаты исследования научно обоснованы.

Научная новизна диссертационной работы Спектор Е.Д. состоит в том, что проведена комплексная оценка клинического значения синдрома периодических движений конечностей во сне при наличии церебральной микроангиопатии, включающая в себя оценку нейровизуализационных проявлений заболевания и их динамику, нейропсихологическое тестирование и оценку неврологического статуса, оценку качества ночного сна и дневного функционирования. Показано, что наличие синдрома периодических движений конечностей во сне влечет за собой дополнительный прирост объема пораженного белого вещества при сопоставимых прочих рисках прогрессирования цереброваскулярных заболеваний. До настоящего исследования негативное влияние периодических движений конечностей во сне на нейровизуализационную картину было установлено только в исследованиях с одномоментным дизайном, то есть не производилась количественная оценка такого влияния во времени.

Также автором диссертационной работы предложен алгоритм упрощенной диагностики синдрома периодических движений конечностей, включающий опросник и актиграфический метод регистрации движений ног во сне. Оба диагностических метода были валидированы в рамках диссертационной работы, для них вычислены чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов.

Значимость представленных результатов для науки и практики

Практическая значимость работы складывается из разработанных и валидированных способов диагностики периодических движений конечностей во сне и оценки клинической значимости этого двигательного феномена в отношении прогрессирования цереброваскулярной патологии. Показано, что наличие периодических движений конечностей во сне не является значимым фактором прогрессирования управляющих когнитивных функций за непродолжительный период наблюдения, в то же время имеющие данное нарушение пациенты имеют незначительно более быстрые темпы прироста пораженного белого вещества головного мозга при фиксированных известных факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний, что показано математически и оценено количественно.

Проспективный дизайн исследования с повторным выполнением МРТ головного мозга и волюметрической оценкой пораженного белого вещества информацию о темпах прогрессирования легких форм церебральной микроангиопатии в популяции. С учетом того, что все пациенты в выборке получали антигипертензивную терапию и средний уровень привычного артериального давления в группах был в рамках целевых значений, данные работы позволяют судить о темпах и характере прогрессирования заболевания в условиях коррекции ключевого фактора риска прогрессирования ЦМА – артериального давления.

Валидированные автором инструменты диагностики периодических движений конечностей во сне – опросник и ночная актиграфия – предоставляют возможность реализовать упрощенный диагностический подход, не требующий проведения ночной полисомнографии.

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. 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 изложена актуальность темы исследования, поставлена цель и определены задачи работы, представлена ее научная и практическая значимость. Обзор литературы структурирован, в нем анализируются современное представление о периодических движениях конечностей во сне, их патогенезе, возможном клиническом значении, а также рассматриваются современные представления о церебральной микроангиопатии, ее место в структуре цереброваскулярных заболеваний и паттерн соответствующей ей когнитивной дисфункции.

Во второй главе дана общая характеристика исследуемой выборки, подробно описаны критерии включения, невключения и исключения, все методы исследования, объем исследований на первом и втором визите, методы статистического анализа данных.

В третьей главе представлены полученные в исследовании результаты. Раздел содержит информацию, представленную в виде описательной статистики, о данных клинической, нейропсихологической и инструментальной оценки исследуемой выборки, и аналитическую часть в виде результатов статистической обработки полученных данных. Для анализа первичной конечной точки исследования автором построена регрессионная модель, демонстрирующая вклад СПДК в степень прироста объема

лейкоареоза у больных с церебральной микроангиопатией. Анализ вторичных конечных точек также включал построение регрессионных моделей, либо простой сравнительный анализ и анализ частот встречаемости для номинативных признаков. Дважды в исследовании встречается определение точности метода: для разработанного автором опросника и для актиграфии с применением прибора SOMNOwatch. Для демонстрации надежности методик помимо общепринятых значений чувствительности и специфичности также приведены показатели прогностической ценности положительного и отрицательного результатов, что обеспечивает лучшее представление о точности методик в практической деятельности. Вся представленная информация хорошо иллюстрирована.

В четвертой главе обсуждения результатов автор резюмирует полученные данные, анализирует их место среди уже имеющихся эмпирических данных, приводит возможные объяснения несоответствий, если они есть, а также рассматривает факторы, способные оказать влияние на результаты проведенного исследования. В данном разделе также приводится критическая оценка недостатков и ограничений работы.

Итог проведенного исследования приведен в разделе «Заключение» в кратком виде. Выводы логично сформулированы, соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации могут быть использованы в повседневной клинической практике врачей, работающих с пациентами с нарушениями сна и с цереброваскулярной патологией.

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: клиничко-нейрофизиологическое исследование» имеет научную новизну и практическую значимость. Исследование проведено на высоком методическом уровне, выполнен анализ и интерпретация полученных результатов. Данные,

полученные в работе, являются достоверными, представляют теоретическую и практическую ценность.

Следует высказать ряд замечаний к содержанию работы:

По градации Монреальской когнитивной шкалы, которая использовалась как один из основных инструментов для оценки когнитивного статуса, оценка менее 18 баллов была расценена как умеренные когнитивные расстройства, при том, что для умеренного когнитивного дефицита характерен диапазон оценок от 18 до 25 баллов. Все, что ниже оценки 18 баллов считается уже выраженными когнитивными нарушениями. Оценка менее 10 баллов типична для пациентов с умеренно-тяжелой деменцией. По всей видимости, терминологическое несоответствие возникло из-за не совсем корректного перевода с оригинальной шкалы термина Mild Cognitive Impairment, которое в ряде источников трактуется как легкие (мягкие) когнитивные расстройства, а в некоторых других как «умеренное когнитивное расстройство». Данное замечание не носит принципиальный характер, а скорее, наоборот, обозначает более широкие возможности и перспективы проведенного исследования с учетом более вариабельной по степени когнитивных нарушений популяции.

Вопросы к соискателю:

Можно ли объяснить нарушение когнитивного статуса пациентов с синдромом периодических движений конечностей только проявлениями церебральной микроангиопатии?

Как бы Вы объяснили связь когнитивных нарушений с преимущественной гиперинтенсивностью белого вещества в юкстакортикальных зонах?

3. Учитывали ли Вы наличие и локализацию микрокровоизлияний по данным нейровизуализационной оценки?

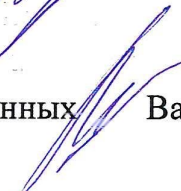
Заключение

Таким образом, диссертационная работа Спектор Екатерины Дмитриевны на тему: «Синдром периодических движений конечностей во сне у больных с церебральной микроангиопатией: клиническо-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
доктор медицинских наук (3.1.24. Неврология)
Доцент кафедры неврологии с курсом
рефлексологии и мануальной терапии
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

 Васенина Елена Евгеньевна

Согласна на обработку персональных данных  Васенина Елена Евгеньевна

Подпись доктора медицинских наук, доцента Е. Е. Васениной ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
Доктор медицинских наук,
профессор

01.03.2024.



 Чеботарева Татьяна Александровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Тел.: +7 (495) 680-0599, Официальный сайт: <https://rmanpo.ru/>. E-mail: rmanpo@rmanpo.ru