

ОТЗЫВ

на диссертацию Манташовой Анны Михайловны «Нейропсихологический профиль и динамика когнитивных нарушений в ассоциации с уровнем sRAGE в сыворотке крови у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями», Пермь, 2014, представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Актуальность проблемы. Происходящий в мире рост заболеваний нервной системы, охватывающий, по некоторым данным, 1 млрд человек, неизбежно касается наиболее важных функций головного мозга – разума. Нарушению высших психических функций способствуют «постарение» населения планеты, увеличение груза психологической нагрузки, бум информации и скорость жизненных перемен. В итоге болезни когнитивного сектора «вышли из тени» и стали преградой к увеличению продолжительности активной жизни людей. Разработка проблемы когнитивных расстройств выявило большое их разнообразие, вызванное неравенством жизненного уклада самих людей, а также множеством причин повреждения мозга. В настоящее время существуют больше белых пятен, чем ясности в патогенезе и лечении пациентов с прогрессирующими интеллектуальными проблемами.

Наиболее тяжёлые формы когнитивных нарушений, достигающие деменции, тесно связаны как с недостаточностью кровообращения головного мозга – весьма чувствительного к гипоксии и гипогликемии, а также с иными молекулярными процессами преждевременного старения нервных клеток. Доказано, что церебральные повреждения трансформируются впоследствии у больных в прогрессирующий нейродистрофический процесс, сопровождающийся рассеянной атрофией и диссоциацией нервных элементов и нарастающей психической дисфункцией. Очередность участия патологических предикторов в становлении деменции мало известна. Роль биологических маркеров исследована лишь на начальных этапах, в основном при болезни Альцгеймера. Диссертация А.М. Манташовой, посвящённая разграничению слабоумия у больных при сосудистых, смешанных сосудисто- и нейродегенеративных формах и собственно болезни Альцгеймера в качестве самостоятельных вариантов деменций, представляется актуальной в научном и прикладном плане.

Обоснованность научных положений, выводов, рекомендаций. Диссертантом проведен глубокий информационный поиск с выделением слабо освещённых в литературе аспектов патопсихологии, касающихся разнообразных форм тяжёлых когнитивных расстройств. А.М. Манташовой предложено сравнительное изучение ранжированных высших психических функций на однородных стадиях дементирующего процесса у пациентов с наиболее частыми их вариантами – болезни Альцгеймера, смешанной сосудистой и нейродегенеративной формы слабоумия и сосудистой деменции. Стандартный набор психологического тестирования дополнен исследованием диагностической роли биохимического индикатора – содержания рецепторов конечного продукта гликозилирования (sRAGE) при разных вариантах деменций. Автор изучила временные отличия и трансформацию нейропсихологической

картины указанных нозологий и возможности дифференциации на разных ступенях снижения интеллектуального уровня пациентов.

Автором чётко обозначена цель и частные задачи исследования, критерии включения и исключения для обеспечения однородности наблюдений в основные группы. Использована детальная формализованная схема опроса пациентов для выяснения анамнеза жизни, перенесенных и текущих заболеваний, индивидуальных особенностей жизнедеятельности пациентов. Апробирована информативность тестов для контроля основных высших корковых функций, обеспечивающих жизнедеятельность испытуемых, как-то, краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) и скандинавская шкала; батарея лобных тестов (FAB) и их субтестов, тест рисования часов и запоминания 5-и слов. В качестве объективного метода, отражающего уровень метаболизма нервной системы, использовалось автоматизированное определение в сыворотке крови уровня рецепторов конечного продукта гликозилирования - его растворимая форма, определяемого твёрдофазным иммуноферментным анализом. Результаты подвергнуты статистической обработке, преимущественно, непараметрическим методом с исследованием средних величин, корреляционных взаимоотношений показателей, проведением дисперсионного анализа.

Исследование проводилось с учётом динамики дементирующего процесса - у пациентов на разных стадиях деменции; ряд больных прослежен катамнестически в течение 1 года. Повторное экспериментально-психологическое тестирование сопоставлялось с неврологическим статусом больных, изучением поведения их в быту и вне дома, уточнением социальных проблем, критичности и активности пациентов, что позволяло воссоздавать личностный облик больных, реконструировать временную характеристику деменций и рассматривать их дифференциацию в динамике. Это обеспечило получение новых фактов, соответственно поставленным задачам, и приход к обоснованным выводам.

Достоверность и новизна (по сравнению с отечественными и зарубежными аналогами) научных положений, выводов, рекомендаций подтверждается достаточной проработкой отечественной и зарубежной литературы, обоснованием актуальности и новизны цели и задач исследования. Диссертант обследовала репрезентативную группу, включавшую 251 больного с синдромом деменции. Согласно предлагаемого в последнее время кластерного разделения больных со слабоумием, диссертант распределила свои наблюдения в 3 когорты: деменция альцгеймеровского круга, сосудистая деменция и смешанная сосудистая и нейродегенеративная форма. Новым в работе явилось рассмотрение клинических и нейропсихологических отличий текущего дементирующего на одинаковых стадиях когнитивных нарушений для каждой из групп больных - на этапе лёгкого, умеренного слабоумия, а также в стадии тяжёлой деменции. Это позволило углублённо исследовать патоморфоз патологического процесса в головном мозге, темп развития и частные особенности результатов выполнения тестов и субтестов. При этом установлены дифференциальные отличия времени возникновения и характера проявлений деменции альцгеймеровских, сосудистых и смешанных когнитивных нарушений. К ним относились, в частности, нарушение отсроченного воспроизведения заданных слов с подсказкой, с низкой эффективностью семантического кодирования (семантическая память), зрительно-пространственная дисфункция и ухудшение регуляторного регулирования - в тесте

фонетической вербальной беглости речи. Автором построены профили нейропсихологических тестов на стадии лёгкой, умеренной и тяжёлой деменции, которые продемонстрировали отличия в сравниваемых группах пациентов.

На этапе умеренных когнитивных нарушений, как предиктора прогрессирования дементирующего процесса, подтверждено значение выделения (по О.С. Левину) дисмнестического и дизрегуляторного вариантов нарушений, определяющих переход на следующих этапах болезни соответственно к болезни Альцгеймера и в сосудистый вариант слабоумия.

Значение работы для науки заключается в разработке сравнительной характеристики клинических проявлений и количественного тестирования когнитивных функций у больных на идентичных стадиях деменций, что позволило определить временно-опосредованные опорные критерии нейропсихологического разграничения формы заболевания в разных периодах патологического процесса и тем самым идентифицировать болезнь Альцгеймера, сосудистые и смешанные формы когнитивного дефицита. Автором показано, что при нарастании тяжести слабоумия стираются различия нейропсихологического фенотипа между смешанным сосудистым и нейродегенеративным вариантом и болезнью Альцгеймера, тогда как на ранних стадиях возникают обособленные черты, характерные для отдельных рассматриваемых дементирующих заболеваний.

Использование в качестве объективного маркера количественного биохимического критерия – рецепторов конечного продукта гликозилирования (sRAGE) в сыворотке крови – вносит подкрепление для вероятностной диагностики клинических форм деменции. В частности, наметилась тенденция к расхождению уровня sRAGE: с пониженным содержанием маркера при болезни Альцгеймера и повышенной концентрацией – при когнитивных нарушениях смешанного генеза.

Нахождение особенностей указанных форм деменций, по данным нейропсихологического тестирования и содержания биохимического маркера хронического нейровоспаления, по мнению А. М. Манташовой подкрепляет высказываемую некоторыми авторами гипотезу о нозологической самостоятельности альцгеймеровской и смешанной сосудисто-дегенеративной форм когнитивного дефицита. Возможно, это повлечёт дифференциацию медико-социальных мероприятий в лечении указанных категорий больных.

Оценка практической значимости. Для практического здравоохранения исследование А.М. Манташовой вносит установленные ею дифференциально-диагностические критерии, которые следует определять на разных стадиях дементирующего процесса. Динамика и характер трансформации ранних симптомов слабоумия при прогрессировании заболевания прогнозирует исход слабоумия в альцгеймеровскую, сосудистую и смешанную формы деменций.

Диссертант уточнила практическую ценность использования теста «пяти слов» и батареи «лобных тестов» и некоторых субтестов, а также неврологических симптомов – постуральные расстройства, пирамидные симптомы и эмоциональные расстройства – в дифференциации деменций сосудистого и преимущественно нейродегенеративного генеза.

Автором разработан клинико-лабораторный алгоритм для амбулаторного обследования больных с различными типами слабоумия, с последовательным применением апробированного набора психологических тестов в динамике, дополняемого при необходимости определением sRAGE индикатора. Распределение больных в зависимости от характера деменции альцгеймеровского типа, сосудистой или смешанной сосудисто-дегенеративной вариантов, а также стадии дементирующего процесса – обосновывает наблюдение пациентов неврологом либо диспансерное ведение больных в условиях специализированной службы (для тяжёлых форм деменции).

Оценка содержания диссертации, её оформления и завершённости. Диссертация А. М. Манташовой написана литературным слогом, легко читается. Включает исчерпывающий обзор литературы, характеристику собственных наблюдений и методов исследования; 3 главы посвящены анализу результатов, затем следует заключение, выводы и практические рекомендации. В обзоре литературы отражены данные 156 публикаций, из которых 131 – зарубежные источники. Характер проведенных исследований и результаты неврологического и нейропсихологического исследований подробно описаны в тексте диссертации, сведены в таблицы и графики. Рассчитана достоверность различий в образованных группах больных.

Для иллюстрации полезности полученных результатов проанализированы 3 клинических наблюдения с разной тяжестью слабоумия - лёгкой, умеренной и тяжёлой формами деменции. Показано использование дифференциально-диагностических критериев распределения пациентов по кластерам с разными этиопатогенетическими формами слабоумия. У этих пациентов иллюстрирована роль лабораторного определения содержания sRAGE в крови, уровень которого способствовал уверенному распределению больных деменцией по отдельным нозологическим категориям: с болезнью Альцгеймера, сосудистой деменцией и смешанной сосудисто-нейродегенеративной формой.

Из вышесказанного следует, что уточнение А.М. Манташовой характеристики психологической картины деменций на ранних стадиях слабоумия, оценка его информативности используемых нейропсихологических тестов для протокола обследования пациентов с деменцией и установление содержания sRAGE не только при болезни Альцгеймера, но и при смешанной сосудисто-нейродегенеративной форме деменции обеспечили диссертанту создание алгоритма дифференциальной диагностики для практического использования. Полученные автором новые факты о различиях нозологических форм слабоумия и их динамики расширили представление о патофизиологии дементирующих процессов.

Прочтение работы вызвало вопросы к диссертанту.

1. Проводились ли при отборе больных мероприятия по дифференциальной диагностике обратимых форм деменции (симптоматической природы)? Их нет в критериях включения (исключения) пациентов.

2. К сожалению, в дифференциальной диагностике Вами были опущены данные о структурных изменениях мозгового вещества: говорится только о нарушении когнитивных функций. Сложно было судить о преимущественной патологии того или иного полушария мозга, с учётом их специализации; о симметричном или асимметричном включении полушарий мозга в когнитивный процесс?

3. Учитывались ли в группе пациентов с сосудистой и в том числе постинсультной деменцией этиопатогенетические варианты сосудистой энцефалопатии, требующей разного причинного лечения и ведения. Учитывали ли Вы размер и особенно локализацию крупных очагов ишемии, особенно в стратегически важных зонах головного мозга? В какие усреднённые сроки формировалась деменция после перенесенного инсульта?

4. Как соотносились очаговые нарушения мозгового вещества (локальная ишемия, атрофия и кисты мозга и др.) и локальные нарушения психических функций - с диффузными расстройствами психики у дементных пациентов?

5. При исследовании т.н. когнитивного вызванного потенциала обычно рассчитывают не только латентный период КВП, но и заданный подсчёт одного из 2-х слуховых сигналов разной высоты, т.е. собственно когнитивную нагрузку. В диссертации не приводятся эти данные?

6. Удавалось ли Вам с помощью применяемых методов лечения у отдельных пациентов стабилизировать прогрессирование деменции или даже улучшить её патопсихологические проявления?

7. Как Вы трактуете факт временные «переливания» патопсихологического статуса пациентов из одной формы деменции в другую или наоборот - в процессе развития заболевания? Не свидетельствует ли это о патогенетическом единстве нейродегенеративного процесса у пациентов при различной исходной этиологии?

8. При распределении параметров sRAGE в статистическом пространстве часть их, соответствующая нормативным значениям, располагалась между распределениями переменных у больных с болезнью Альцгеймера и смешанной сосудистой и нейродегенеративной патологией. Можете ли Вы озвучить, какой процент больных в сравниваемых формах деменции имел нормативную величину sRAGE ?

Заданные вопросы отражают научный интерес к предмету диссертации полученным результатам и не умаляют достижений автора.

В целом следует подчеркнуть, что исследование проведено на контингенте слабоумных больных, у которых тестирование высших психических функций было весьма трудоёмко. Всё же А. М. Манташова преодолела эти трудности и смогла выполнить поставленные задачи. Автором более чётко очерчены характеристики перечисленных вариантов деменций, имеющих разные темп развития, связь с этиологией и патоморфоз нейропсихологических дисфункций. Совокупность результатов позволило автору с большей вероятностью уточнить прогноз заболевания и индивидуализировать комплекс лечебно-коррекционных мероприятий.

Заключение. Диссертация Манташовой Анны Михайловны «Нейропсихологический профиль и динамика когнитивных нарушений в ассоциации с уровнем sRAGE в сыворотке крови у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистыми и смешанными сосудисто-дегенеративными когнитивными нарушениями», является самостоятельным, законченным, научно-квалификационным исследованием. В работе решена значимая научно-практическая задача неврологии – уточнение критериев диагностики вариантов деменции на ранних стадиях, прогнозирования течения, выбора медико-психологических и социальных мероприятий лечения.

По актуальности темы, методическому уровню, объёму проведенных исследований и практической значимости - диссертационная работа Манташовой

А. М. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, изложенным в п. 9, абзац 2-й «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842, а автор диссертации заслуживает присуждения ей учёной степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.11 – нервные болезни.

610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112,

тел.: (8+ 8332) 64 – 09 - 76,

веб-сайт: <http://www.kirovgma.ru/>,

e-mail: odpo@kirovgma.ru

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кировская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии, доктор мед.наук, профессор



Борис Николаевич Бейн

