

ОТЗЫВ

оппонента, доктора медицинских наук, доцента, заведующего 5 неврологического отделения с молекулярно-генетической лабораторией Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» Федотовой Екатерины Юрьевны на диссертационную работу Бриль Екатерины Витальевны на тему: ««Патоморфоз болезни Паркинсона на фоне хронической стимуляции подкорковых структур», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология (Медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

Болезнь Паркинсона (БП) – мультифакторное нейродегенеративное заболевание, проявляющееся моторными и широким спектром немоторных нарушений, распространенность которого растет. Среди фармакотерапевтических методов лечения наиболее эффективным общепризнанным «золотым стандартом» остаются препараты леводопы. Однако с течением времени у части пациентов возникает необходимость в нейрохирургических методах.

Глубокая стимуляция мозга (deep brain stimulation - DBS) является одним из самых эффективных методов лечения развернутых стадий БП. Давно известно и доказано преимущество влияния DBS на основные моторные симптомы, лекарственные осложнения фармакотерапии, способность уменьшать количество и дозы противопаркинсонических препаратов (при стимуляции субталамического ядра). Однако эти преимущества показаны в большинстве своем в краткосрочных исследованиях от года до 3х лет. Кроме того, в последние годы активно ведется дискуссия о том, что является развернутыми стадиями БП, и какие критерии для этого можно использовать, делаются единичные попытки разработки инструментов для своевременного направления пациентов на инвазивные методы, так как показано, что во всем мире только 2% нуждающихся пациентов с БП получают DBS. Таким образом, диссертационная работа Бриль Е.В. является чрезвычайно актуальной, поскольку затрагивает все аспекты нейрохирургического лечения от отбора больных на операцию до наблюдения большой, одной из самых крупных когорт на сегодняшний день в российской популяции, прооперированных пациентов с БП на протяжении достаточно длительного срока в 15 лет.

Достоверность и новизна результатов и выводов диссертационной работы

Работа Бриль Е.В. включает достаточную для оценки и статистического анализа выборку пациентов с БП как в группе DBS, так и в группе

медикаментозной терапии. В основное исследование вошли 417 человек, из которых 249 было проведено нейрохирургическое вмешательство. Анализ выживаемости и этапов инвалидизации получен на выборке в 71 прооперированного больного, что в настоящее время является также одной из крупных когорт, в которых изучались выживаемость в мире. Помимо этого, автором изучены причины отказа в нейрохирургическом лечении у 668 больных, направленных в специализированный центр и далее в центр DBS как кандидаты на нейрохирургическое лечение. Впервые фактически, в цифрах была показана низкая информированность неврологов о критериях отбора и четко классифицированы причины отказа, впервые показан высокий процент отказов самих пациентов, анализ проводился на протяжении 10 лет с 2008 по 2018 года, когда постепенно росло количество центров и операций DBS в стране, впервые продемонстрировано уменьшение количества самостоятельных обращений пациентов и увеличение количества подходящих кандидатов, направляемых неврологами, что позволило автору сделать выводы об улучшении информированности и опыта неврологов как на уровне первичного звена, так и на уровне специализированного центра. Это также привело автора к необходимости разработки инструмента для повышения своевременного направления нуждающихся в DBS больных в специализированные центры. Экспертная оценка разработки данного инструмента проводилась с участием 15 экспертов из ведущих центров страны, а валидизация включала 122 пациента. Большое количество отказов в нейрохирургическом лечении самих пациентов (39,7%) привело автора к необходимости изучения аспектов нейрохирургического лечения, напрямую не связанных с конкретными симптомами болезни, и позволило автору выделить психологические и социальные аспекты нейрохирургического лечения, что фактически было изучено, описано и структурировано впервые. Многоцентровое исследование опыта жизни пациентов с БП, инициированное и организованное Бриль Е.В. включало 757 российских больных, из которых 69 были прооперированы различными методами в нейрохирургических центрах страны. Это первое крупное исследование опыта жизни больных с БП в РФ, полученное методом анкетирования пациентов из различных регионов страны.

Теоретическое и практическое значение работы

Теоретической основой исследования явилась гипотеза автора о клиническом патоморфозе БП под влиянием нейростимуляции, которая проходит через всю диссертационную работу, в обзоре литературы поднимается дискуссионный вопрос о нейропротективном эффекте DBS, выживаемости больных на фоне DBS и в сравнении с группой пациентов, получающих

медикаментозную терапию, долгосрочном эффекте нейростимуляции. В последующих главах Бриль Е.В. доказывает свою концепцию клинического патоморфоза болезни - изменения клинической картины заболевания, ее течения, качественного изменения структуры симптомов: уменьшения тяжести основных моторных симптомов болезни, лекарственных дискинезий и флуктуаций даже через 15 лет болезни по сравнению с группой неоперированных больных, улучшения выживаемости оперированной группы. При этом важным практическим моментом работы является четко описанные и изученные этапы инвалидизации обеих групп больных, впервые показаны интересные данные о том, что ключевые этапы инвалидизации не различались у пациентов двух групп, с одной стороны, это может быть использовано, как пишет автор в практических рекомендациях, экспертами бюро медико-социальной экспертизы в практических целях, с другой - открывает новые дискуссии относительно долгосрочного влияния DBS. Бриль Е.В. поднимает важные этические вопросы о долгосрочных последствиях DBS, которая, наряду с увеличением продолжительности жизни приводит к тому, что многие симптомы БП достигают более тяжелых стадий, предполагая, что стимуляция может удлинять прогрессирующую нейродегенеративную траекторию болезни.

Несомненной практической значимостью работы диссертанта являются разработанный опросник для неврологов, а также рекомендации по информированию пациентов о нейрохирургических методах. Автором продемонстрировано, какие вопросы волнуют пациентов при обсуждении DBS. Также приведена в приложении удобная форма для оценки предоперационного ответа, которую можно использовать в центрах DBS.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом

Диссертационная работа Бриль Е.В. построена по традиционной схеме, главы расположены в логической последовательности. Результаты исследования подробно изложены в соответствующих главах. Таким образом, диссертация Бриль Е.В. обладает четкостью и завершенностью.

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

Сформулированные автором задачи полностью соответствуют поставленной цели научного исследования. Результаты исследования обобщены в логично сформулированных и обоснованных выводах. Основные положения диссертации, выносимые на защиту, аргументировано и убедительно доказаны, соотнесены с имеющимися современными научными положениями по изучаемой проблеме, выводы и практические рекомендации полностью отражают решение указанных задач.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

Автором опубликовано 55 научных работ в ведущих журналах, рекомендуемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, опубликована одна глава в монографии, Бриль Е.В. является соавтором клинических рекомендаций МЗ РФ. В работах, опубликованных автором материалы диссертации изложены в полном объеме.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат Е.В. Бриль включает в себя обоснование актуальности выбранной темы исследования, соответствие диссертации паспорту научной специальности, а также описание научной новизны и практической значимости работы. В нем также представлен личный вклад автора на всех этапах исследования, описаны материалы и методы, использованные в работе, основные результаты, выводы и практические рекомендации. Автореферат полностью отражает содержание диссертации и соответствует ее основным положениям.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по выполненной диссертационной работе нет. В процессе прочтения диссертационной работы возникли следующие вопросы для дискуссии:

- 1) Согласно полученным данным по динамике баллов UPDRS в послеоперационном периоде по сравнению с дооперационным периодом у 3,6% пациентов отмечалось ухудшение спустя год постоянной стимуляции. Из оставшихся 10,4% имели неудовлетворительный ответ. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий при сравнении с пациентами с «удовлетворительным» результатом, наверное, проводился неформальный анализ причин «неудовлетворительного» ответа на DBS, какие они, по Вашему мнению?
- 2) Как можно объяснить различие в возрасте к моменту смерти при анализе выживаемости и смертности – в группе DBS возраст был меньше по сравнению с группой контроля?
- 3) Как Вы относитесь к раннему применению DBS, и были ли такие пациенты в исследовании?

Заключение

Диссертационное исследование Бриль Екатерины Витальевны на тему: «Патоморфоз болезни Паркинсона на фоне хронической стимуляции подкорковых структур», является законченным научно-квалификационным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований и

разработок осуществлено решение научной проблемы – комплексного отбора и ведения пациентов с болезнью Паркинсона на фоне хронической стимуляции подкорковых структур. Результаты диссертационного исследования Бриль Е.В. имеют важное практическое и теоретическое значение для современной неврологии. По своей актуальности, новизне, объему проведенных исследований, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 1382 от 16.10.2024), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология (Медицинские науки)

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий 5 неврологического
отделения с молекулярно-генетической лабораторией
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения
«Научный центр неврологии»

 Федотова Екатерина Юрьевна

Подпись доктора медицинских наук Федотовой Екатерины Юрьевны
ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научный центр неврологии»
кандидат медицинских наук

27.03.2025

Федеральное государственное бюджетное *
научное учреждение
«Научный центр неврологии»

125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80.



Сергеев Дмитрий Владимирович