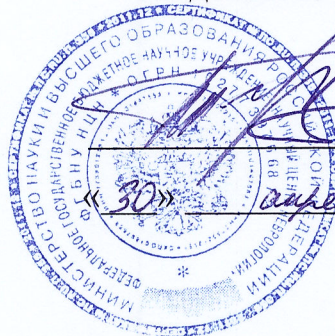


«УТВЕРЖДАЮ»

Врио директора ФГБНУ НЦН
академик РАН, д.м.н., профессор

М.А. Пирадов



2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения

«Научный Центр Неврологии»

**о научно-практической значимости диссертации Васениной Елены
Евгеньевны «Нарушение речи у пациентов с нейродегенеративными
заболеваниями: методология выявления, синдромальная структура и
прогностическая значимость», представленной на соискание ученой
степени доктора медицинских наук
по специальности 14.01.11 – Нервные болезни**

Актуальность темы выполненной работы

В последние десятилетия отмечается неуклонный рост распространенности нейродегенеративных заболеваний по всему миру. В России диагностика отдельных нозологических форм дегенеративной патологии остается на крайне низком уровне: корректная диагностика болезни Альцгеймера составляет только несколько процентов от ожидаемого количества, лобно-височные деменции практически не выставляются врачами клинических специальностей. Таким образом, улучшения качества диагностики дегенеративной патологии ЦНС является, несомненно, важной и актуальной задачей.

Нарушение речи различных модальностей патогномично для всех форм нейродегенеративных заболеваний. Так, афазия встречается при болезни Альцгеймера, лобно-височных дегенерациях, кортико-базальном синдроме, в ряде случаев деменции с тельцами Леви, описана при болезни Паркинсона и

прогрессирующем надъядерном параличе. Дизартрия характерна для синуклеинопатий и таупатий. Кроме того, при кортикобазальной дегенерации, прогрессирующем надъядерном параличе и лобно-височных деменциях можно встретить апраксию речи. Различные варианты речевой дисфункции могут комбинироваться при одной и той же нозологической форме, создавая широкую вариативность клинических проявлений. В настоящий момент не разработана отдельная методология оценки нарушений речи, не существует классификации с синдромальной структурой, которые были бы адаптированы для пациентов с нейродегенеративными заболеваниями. В итоге речевая дисфункция часто игнорируется и не оценивается при том, что нарушения речи могут быть очень чувствительным и важным с прогностической точки зрения маркером течения заболевания.

Объем и содержание работы

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 297 страницах компьютерного текста. Материал хорошо структурирован, представлен доступно и наглядно, диссертация содержит 36 таблиц и 81 рисунок. Проведен достаточный анализ литературных данных: 410 литературных источников, из них 50 отечественных и 360 зарубежных.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, включает главу, посвященную объекту и методам исследования. В третьей, четвертой, пятой, шестой, седьмой и восьмой главах изложены результаты работы, которые включают: концепцию дисфазий, роль нейровизуализации в дифференциальной диагностике речевых нарушений при нейродегенеративных заболеваниях, соотношение речевых нарушений и данных нейровизуализации при отдельных нейродегенеративных заболеваниях, иерархическую концепцию нарушений речи при нейродегенерации, алгоритм дифференциальной диагностики нейродегенеративных заболеваний на основании особенностей нарушения речи, а также роль речевых нарушений как предиктора эффективности терапии. В заключении приведены выводы и практические рекомендации.

Цель исследования

Целью диссертационного исследования явилось усовершенствовать диагностику и подходы к терапии нейродегенеративных заболеваний на основании комплексного анализа речевой дисфункции и определения ее прогностической значимости.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые была предложена новая концепция формирования речевых нарушений при нейродегенеративных заболеваниях с учетом диффузности и многоуровневости поражения. Выдвинута научная идея: для обозначения синдромальной структуры речевой дисфункции при нейродегенеративной патологии предложено введение понятия «дисфазия», что возможно позволит учесть речевые расстройства различных уровней и их комбинации между собой. С помощью адекватных статистических методов обработки данных выделено 9 подтипов «дисфазии» при нейродегенерациях и, с учетом особенностей, полученных многофакторным анализом, дана подробная характеристика и алгоритм выявления каждого из них.

Анализ нейровизуализации позволил выделить основные паттерны корковой атрофии, которые соответствовали развитию определенного подтипа дисфазии, что опосредованно позволило подтвердить обоснованность предложенной синдромальной структуры речевых расстройств при нейродегенеративных заболеваниях.

Было доказано, что для каждой нозологической формы существует основной (облигатный) подтип дисфазии, а также дополнительные (встречаемые) варианты. Выявление облигатного подтипа речевой дисфункции позволяет с большой точностью диагностировать ту нейродегенеративную патологию, для которой он характерен. Определение же дополнительного подтипа, который более типичен для другой нозологии, может свидетельствовать о возможном комбинированном варианте патологического процесса, что представляет несомненный интерес как для науки, так и для практической деятельности.

По результатам работы было показано, что подтип дисфазии у пациентов с нейродегенеративной патологией может предопределять особенности течения и дальнейшего прогрессирования заболевания, что позволит использовать нарушение речи как важный прогностический маркер. В ходе длительного проспективного наблюдения были определены неблагоприятные подтипы дисфазии, выявление которых будет свидетельствовать об ожидаемом более быстром темпе прогрессирования, что важно для определения тактики ведения и прогноза таких пациентов.

При динамической оценки было показано, что эффективность симптоматической терапии определяется особенностями речевых нарушений. Дофаминергическая, холинергическая и серотонинергическая терапия оказывали различный эффект в зависимости от выделенного подтипа дисфазии, что позволяет использовать нарушение речи как один из маркеров для подбора

дифференцированной терапии. По всей видимости, подтипы дисфазии в своей основе имеют различный нейромедиаторный дефицит, что и определяет избирательность эффекта средств симптоматического ряда.

Таким образом, была разработана концепция развития нарушений речи на фоне нейродегенеративной патологии, которая позволит более комплексно подходить к диагностике речевой дисфункции у этих пациентов. Выявленные клинико-нейровизуализационные корреляции подтипов дисфазии позволяют использовать нарушение речи как важный прогностический маркер. Выделение облигатного и встречаемых вариантов речевой дисфункции применимо в дифференциальной диагностике различных нозологических форм, а также позволяет учесть возможные комбинации патологических процессов между собой. Зависимость действия симптоматической терапии от подтипа дисфазии может служить важным предиктором эффективности лечения и улучшить качество оказания медицинской помощи этим больным.

Значимость полученных соискателем результатов для развития неврологии

Полученные в ходе диссертационного исследования результаты позволят улучшить качество дифференциальной диагностики нейродегенеративной патологии на основании выделения облигатного и характерного подтипов дисфазии, а также учесть те формы, при которых отмечается комбинация нескольких патологических процессов между собой. Предложенная методология и синдромальная структура речевой дисфункции с выделением различных подтипов дисфазии позволила учесть речевые нарушения там, где ранее они не считались характерным симптомом и оценить их влияние на течение болезни. Данные, полученные у пациентов с первично-прогрессирующими афазиями, открывают дальнейшие перспективы изучения этой патологии, обозначая необходимость пересмотра существующих классификаций и критериев диагностики с учетом гетерогенности пациентов, продемонстрированной в результатах диссертационной работе.

Практические рекомендации, разработанные на основании полученных результатов, включают в себя научно обоснованные предложения о необходимости оценки нарушений речи у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, рекомендации по применению термина дисфазия для обозначения речевых нарушений в рамках дегенеративной патологии, а также предложения по подбору симптоматической терапии с учетом выявляемого подтипа дисфазии.

Для облегчения внедрения результатов в практическую работу в диссертации предложены простые алгоритмы по пошаговому выявлению

подтипа дисфазии, а также алгоритм по дифференциальной диагностике нейродегенеративной патологии на основании выявленного подтипа нарушения речи.

Обоснованность и достоверность результатов работы

Исследование проведено на репрезентативной выборке пациентов: 1016 пациентов с нейродегенеративными заболеваниями было включено в общую группу скрининговой оценки на клинически-значимые нарушения речи. Из них было отобрано 528 пациентов основной и контрольной групп, которые сначала одномоментно прошли комплексную оценку нарушений речи, нейропсихологическое тестирование, клиничко-неврологическое исследование, магнитно-резонансную томографию с количественной оценкой изменений, а в дальнейшем были включены в этап проспективного наблюдения, который составил 12 месяцев с повторной комплексной клинической и нейровизуализационной оценкой.

Достоверность результатов проведенных исследований подтверждается представительностью и достоверностью исходных данных: методологическая база исследования включала применение в рамках системного подхода клинического, инструментального и статистического методов. Клинический метод включал использование 12 различных шкал и опросников с возможностью количественной оценки данных и учитывал основной спектр клинических симптомов нейродегенеративных заболеваний: когнитивные, аффективные, поведенческие, психотические, а также двигательные расстройства. Методология оценки речевых нарушений разработана на основании основной международной шкалы оценки нарушений речи (Бостонской шкалы афазии, Goodglass H., 2001 г.) путем ее переработки и адаптации под особенности русского языка.

Инструментальный метод включал оценку нейровизуализационных данных с использованием результатов магнитно-резонансной томографии. Для количественной оценки использовались 6 рейтинговых шкал локальной корковой атрофии, шкала глобальной кортикальной атрофии, оценка степени поражения белого вещества по Fazekas. Проводился подсчет корковых и подкорковых микрокровоизлияний, выявляемых в специальных режимах T2* и SWI. Вычислялся индекс межполушарной и передне-задней асимметрии на основании разницы размеров правого и левого переднего рога, а также переднего и заднего рогов боковых желудочков головного мозга.

Полученные результаты основываются на большом фактическом материале и корректной статистической обработке, что позволяет сделать вывод о достоверности выводов диссертации.

Личный вклад автора

Личный вклад автора в получении результатов, изложенных в диссертации, является основным на всех этапах работы – анализ научной отечественной и зарубежной литературы, обоснование актуальности темы диссертационной работы и степени разработанности проблемы, разработка идеи работы, формулировка цели и задач работы, определение методологического подхода и методов их решения; непосредственное участие соискателя в получении исходных данных. Самостоятельно выполнена основная часть работы – разработана методология выявления нарушений речи при нейродегенеративных заболеваниях, что позволило провести скрининг на наличие речевой дисфункции у 1016 пациентов с различными формами нейродегенеративных заболеваний. У 528 пациентов, вошедших в основную и контрольную группы, автором была проведена комплексная оценка речевых расстройств, нейропсихологическое тестирование и клинико-неврологическое обследование, а также детальный анализ нейровизуализационных данных с применением 8 различных рейтинговых шкал с количественной оценкой выявленных изменений. Дана проспективная оценка клинических и нейровизуализационных данных исследования через 6 и 12 месяцев, которую завершили 386 пациентов. Проведены анализ и статистическая обработка полученных данных, обобщение результатов, формулировка положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, подготовка публикаций, апробация результатов исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные результаты могут быть внедрены как в работу специализированных кабинетов и центров для пациентов с когнитивными нарушениями и экстрапирамидными заболеваниями, бюро Медико-социальной экспертизы, в том числе для оценки степени инвалидизации и определении дальнейшего прогноза по заболеванию.

Кроме того, результаты работы Васениной Е.Е. могут использоваться в педагогическом процессе для студентов и врачей-неврологов, в лекциях и на практических занятиях.

Сведения о полноте опубликованных результатов

По теме диссертации опубликована 71 научная статья, в том числе 24 статьи, опубликованы в журналах, рецензируемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Основные результаты неоднократно докладывались на конференциях мирового и всероссийского уровня.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Е.Е. Васениной соответствует основным положениям диссертации с отражением актуальности темы, научной новизны, основных результатов и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций.

Замечания

Принципиальных замечаний к содержанию работы и её оформлению нет.

В ходе анализа диссертации возникли вопросы, которые носят дискуссионный характер и не снижают значения диссертационного исследования:

1) В чем преимущество выделения 9 подтипов дисфазий по сравнению с традиционным выделением в речевых нарушениях – дизартрии, апраксии речи и афазии с их подтипами?

2) Возможно ли рассматривать аномическую и семантическую дисфазии как единый спектр?

3) Как определялись пациенты с «речевыми нарушениями, выходящими за пределы изолированной дизартрии»? И как Вы считаете, какая доля «нарушений речи высшего порядка» и какая дизартрии в диспросодической дисфазии?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Васениной Елены Евгеньевны является законченной и самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно классифицировать как решение крупной научной проблемы - повышение эффективности диагностики и лечения нейродегенеративной патологии на основании оценки нарушений речи, их клинической и прогностической значимости и влияния на выбор средств симптоматического ряда, а также важности речевой дисфункции в общей структуре нейродегенеративной патологии с учетом общих патофизиологических механизмов развития заболевания. Результаты диссертационного исследования имеют важное практическое и теоретическое значение для развития неврологии.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (с изменениями в

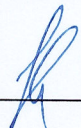
редакции постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., №1024 от 28.08.2017 г., №1168 от 01.10.2018), а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

Отзыв обсужден на заседании сотрудников 5-го неврологического отделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии», протокол №2 от «20» апреля 2021 года.

Руководитель 5-го неврологического отделения

ФГБНУ НЦН,

Доктор медицинских наук

 _____ Е.Ю.Федотова

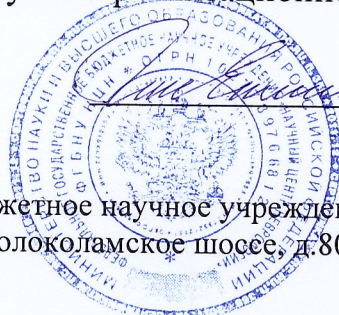
Даю согласие на сбор и обработку
личных данных

 _____ Е.Ю.Федотова

Подпись руководителя 5-го неврологического отделения, д.м.н. Е.Ю. Федотовой заверяю:

Заместитель директора по научно-организационной работе и развитию,
кандидат медицинских наук

30.04.2021г.

 _____ Е.В. Гнедовская

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д.80; тел.8(495)490-22-02; E-mail: center@neurologie.ru