

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. проректора
ФГБОУ ВО Казанский
ГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор
И. Абдулганиева



_____ 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации

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), представленной в диссертационный совет 21.3.054.02 при ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Актуальность темы выполненной работы

Технология глубокой стимуляции мозга (deep brain stimulation – DBS) заняла свои позиции как высокоэффективный метод лечения болезни Паркинсона на развернутых стадиях. В настоящее время остается недостаточно ясным, какова пропорция пациентов, нуждающихся в нейрохирургическом лечении, поскольку очевидно, что не каждый пациент с БП является кандидатом на DBS. Так, сегодня известно, что по данным эпидемиологических исследований БП пропорция пациентов с DBS составляет примерно от 1% до 22,4%, при этом считается, что только 10–15% пациентов, подходящих для DBS, направляются в центры нейрохирургического лечения. Количество

проводимых имплантаций при БП в нашей стране достигает примерно в год всего 170-180 в 10-12 центрах страны, что явно недостаточно, а учитывая прогнозируемый рост случаев БП становится очевидным, что необходимы инструменты для отбора на нейрохирургическое лечение, которые в будущем позволят определить потребность в нейрохирургическом лечении, изучить и оптимизировать фармакоэкономические аспекты ведения пациентов на фоне DBS.

Помимо отбора, в настоящее время недостаточно данных о результатах длительного наблюдения больных, живущих с нейростимулятором, в мировой практике имеются небольшое количество работ посвященных длительному катамнезу, большинство ограничены данными 3-5 лет, редко 8 лет. Исследований посвященных изучению выживаемости данной группы больных, а особенно в сравнении с группой больных БП, получающих медикаментозную терапию единичны, а в РФ отсутствуют вообще.

Таким образом, диссертационная работа Бриль Е.В., целью которой явилась разработка комплексного подхода к оценке особенностей клинической картины и течения болезни Паркинсона на фоне хронической стимуляции подкорковых структур, а также совершенствование тактики ведения и отбора пациентов на нейрохирургическое вмешательство является актуальной и востребованной в настоящее время.

Новизна исследования и полученных результатов и выводов

Полученные автором данные позволили сформулировать и доказать принципиально новую концепцию клинического патоморфоза БП, т.е. изменения течения, тяжести и структуры симптомов и осложнений фармакотерапии, улучшения выживаемости под влиянием нейростимуляции субталамического ядра. Автором впервые показано, что DBS STN даже через 15 лет приводит к уменьшению тремора в периоде выключения у 84,2% больных и только у 5,3% отмечается ухудшение по сравнению с дооперационным уровнем, при этом в группе, получающей медикаментозное лечение, нарастание тремора было отмечено у 71,5% через 15 лет. Аналогичные

данные получены в отношении выраженности гипокинезии и ригидности как в раннем, так и в отдаленном периоде. Таким образом, впервые показано, что по основным симптомам БП и тяжести моторных флуктуаций и дискинезий даже через 15 лет пациенты не достигали дооперационного уровня.

Впервые на российской популяции пациентов показано, что при длительном 15-летнем исследовании как в периоде выключения, так и в периоде включения в группе прооперированных больных отмечалось улучшение ходьбы в первые 3 года, далее начиная с 5 лет происходило некоторое ухудшение, в группе медикаментозной терапии при этом отмечалось прогрессивное ухудшение аксиальных нарушений. При этом при краткосрочном исследовании не было отмечено значительного ухудшения застываний и нарушений ходьбы, тем не менее отмечалось некоторое увеличение количества пациентов с речевыми нарушениями.

Изучение немоторных симптомов показало следующее: рост количества пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и деменцией, доля пациентов с умеренной и выраженной деменцией через 10 и 15 лет в группе контроля была выше (40,4% vs 29,2 и 42,3% vs 36,8 %), отсутствие нарастания аффективных нарушений у большинства больных (уменьшение депрессивных симптомов на 27,9%, уменьшение выраженности тревоги на 30,9% через 3 года), впервые показана положительная динамика в отношении импульсивно-компульсивных нарушений.

Таким образом было показано, что 89,6% пациентов имели удовлетворительный результат операции, и только 10,4% - неудовлетворительный, который автором рассчитывался по специальной формуле и считался как менее 25% улучшения. Интересно, что по основным показателям (возраст, возраст начала болезни, возраст к моменту операции, длительность заболевания, стадия по шкале Хен и Яра, эквивалентная доза леводопы перед операцией, показатель качества жизни PDQ-39 до операции, баллы шкалы MMSE до операции) не было получено статистически значимых различий между группами, они были сопоставимы. Для исследования влияния

показателей на степень улучшения автором использованы адекватные статистические методы (корреляционный и регрессионный анализ), проводился как однофакторный, так и многофакторный анализ с использованием линейной, логистической и мультиномиальной регрессии.

Несомненной новизной работы явились разработанные критерии прогрессирования БП, которые позволили определить этапный подход к инвалидизации. Впервые было показано, что этапы инвалидизации, такие как, появление повторяющихся падений, застываний, галлюцинации не различались у пациентов двух групп, при этом нейростимуляция STN достоверно способствовала лучшему качеству жизни пациентов по сравнению с изолированной медикаментозной терапией.

Впервые был продемонстрирован высокий процент отказов в нейрохирургическом лечении (78,6%). Основными факторами, влияющими на отказ в нейростимуляции, являлись раннее направление (12%), нескорректированная медикаментозная терапия (22,5%), наличие леводопанечувствительных симптомов (5,3%), атипичный/вторичный паркинсонизм (8,6%), когнитивные (13,9%) и психические причины (6,1%), наличие сопутствующих заболеваний (7,4%), изменения на МРТ головного мозга, препятствующие имплантации электродов (3,2%), низкая реакция на препараты леводопы (3,2%).

Полученные результаты привели к необходимости разработки инструмента опросника для объективизации врачебных решений о своевременном направлении на нейрохирургическое лечение, что было сделано методически правильно и четко. Инструмент был валидирован на достаточной выборке больных, оказался удобным для использования по результатам оценки экспертами.

Таким образом, полученные автором результаты имеют важное научное значение.

Значимость для науки и практики, полученных автором результатов

Полученные результаты диссертационной работы Бриль Е.В. позволят внедрить в клиническую практику новый подход к отбору больных на нейрохирургическое лечение, что будет способствовать улучшению качества ведения этой категории пациентов, а также позволит в будущем с помощью разработанного опросника определить потребность и количество нуждающихся в нейрохирургическом лечении больных, что может стать основой для обсуждения необходимости повышения количества DBS в нашей стране, согласно потребностям.

Практические рекомендации, разработанные на основании полученных результатов, включают в себя научно обоснованные предложения о необходимости нейрохирургического лечения, рекомендации по применению опросника для определения подходящих кандидатов для нейрохирургического лечения. Кроме того, рациональным является учет психологических и социальных факторов, таких как, завышенные ожидания пациента от результатов операции, а также негативные убеждения пациента (боязнь нейрохирургического вмешательства или неправильные представления о нем). Автором приведены рекомендации по информированию пациентов о существующих нейрохирургических вмешательствах.

Для облегчения внедрения результатов в практическую работу в диссертации предложены простые алгоритмы по пошаговому ведению в послеоперационном периоде.

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.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные результаты могут быть внедрены как в работу специализированных кабинетов и центров для пациентов с экстрапирамидными заболеваниями, так и в деятельность учреждений, оказывающих специализированную медицинскую помощь по профилю неврология. Кроме того, считаем важным использовать разработанную методику оценки этапов инвалидизации в работе бюро Медико-социальной экспертизы. Кроме того, результаты работы Бриль Е.В. могут использоваться в педагогическом процессе для студентов и врачей-неврологов, в лекциях и на практических занятиях.

Печатные работы по теме диссертации, полнота изложения результатов в опубликованных работах

По теме диссертации опубликованы 55 научных работы, в том числе одна глава в монографии, 1 методическое руководство (клинические рекомендации МЗ РФ), 26 статей в изданиях, входящих в базы цитирования Scopus и Web of Science, 26 - в журналах, рекомендуемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Основные результаты неоднократно докладывались на конференциях мирового и всероссийского уровня.

Структура и оценка содержания диссертации и ее завершенность

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 377 страницах. Материал хорошо структурирован, представлен доступно и наглядно, работа содержит 61 таблицу и 101 рисунок. Проведен достаточный анализ литературных данных, список литературы содержит 385 источников, из них 62 отечественных и 323 – зарубежных авторов.

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: результаты краткосрочного и долгосрочного исследования эффективности DBS в отношении моторных и немоторных симптомов, ключевые этапы инвалидизации и анализ выживаемости и смертности больных обеих групп, результаты анкетирования пациентов с БП с целью изучения

опыта жизни с данным диагнозом, анализ причин отказа в нейрохирургическом лечении на протяжении 10 лет, а также методику разработки и валидизация опросника для принятия врачебных решений о необходимости направления пациента с болезнью Паркинсона в центр нейрохирургии, алгоритмы послеоперационного ведения больных. В разделе обсуждение приводятся сравнение собственных данных с данными международных исследований, в работе имеются приложения, в заключении приведены выводы и практические рекомендации.

Исследование проведено на репрезентативной выборке пациентов: основное исследование - 417 человек, из них: группа DBS - 249 пациентов, группа медикаментозной терапии - 168 человек. Несмотря на то, что анализ аксиальных, аффективных и когнитивных расстройств, выживаемости и смертности проводился не у всей когорты больных, тем не менее в каждой подгруппе количество больных для применения статистических расчётов и выводов было достаточным. С целью анализа факторов, влияющих на отбор пациентов на нейрохирургическое лечение, на протяжении 10 лет проводилась оценка причин отказа в нейрохирургическом лечении у 668 больных. Методологическая разработка опросника включала 15 экспертов из ведущих центров страны, большая часть из которых, наблюдает в месяц от 40 до 120 больных с болезнью Паркинсона, при этом направляющих в центры DBS от 2 до 60 больных в год. Валидизация опросника проведена на 122 пациентах. Психосоциальные факторы изучены у 757 пациентов.

Достоверность результатов проведенных исследований подтверждается представительностью и достоверностью исходных данных: методологическая база исследования включала применение в рамках системного подхода клинического, инструментального и статистического методов.

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

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

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

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Бриль Екатерины Витальевны «Патоморфоз болезни Паркинсона на фоне хронической стимуляции подкорковых структур» проведена на хорошем методическом уровне, имеет научную новизну, теоретическую и практическую значимость. Принципиальных замечаний по работе нет.

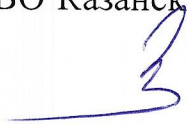
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа **Бриль Екатерины Витальевны «Патоморфоз болезни Паркинсона на фоне хронической стимуляции подкорковых структур»** представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология 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 – отбора и ведения пациентов с БП на фоне нейрохирургического лечения. 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 «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), а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология (Медицинские науки)

Отзыв обсужден и одобрен на заседании сотрудников кафедры неврологии ФГБОУ Казанский ГМУ Минздрава России, протокол № 10 от «17» марта 2025 года.

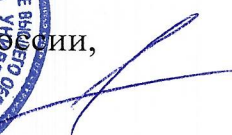
Залялова Зулейха Абдуллазяновна
профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор
(специальность 3.1.24. Неврология)  Залялова З.А.

Даю согласие на сбор и обработку персональных данных Залялова З.А.

Подпись профессора, доктора медицинских наук Заляловой Зулейхи Абдуллазяновны ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



 Мустафин И.Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г.Казань, ул. Бутлерова, д.49. Тел.: +7(843)236-06-52, e-mail: rector@kazangmu.ru, официальный сайт: kazangmu.ru