

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования
«Красноярский государственный
медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
ФГБОУ ВО КрасГМУ
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Минздрава России
Партизана Железняк ул., д. 1, г. Красноярск, 660022
тел. 220-13-95 факс (391) 228-08-60, e-mail: rector@krasgmu.ru
ОКПО: 01962882 ОГРН: 1022402471992
ОКТМО: 04701000
ИНН/КПП: 2465015109/246501001

31.10.2018 № 10-02-06/5686

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

И.О Ректора ФГБОУ ВО «Красноярский
государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.
Войно-Ясенецкого» Минздрава
России д.м.н. профессор

Никулина С.Ю.



2018 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства Здравоохранения Российской Федерации о научно – практической ценности диссертации Цепилова Сергея Владимировича «Изучение нейротрофических факторов у пациентов с когнитивными нарушениями в процессе бальнеогрязелечения», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 Нервные болезни

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с

соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Распространённость сосудистой деменции в Европе среди пожилых лиц составляет 1,6% (Lobo A., 2000, Емелин А.Ю. 2014), при этом ведущей причиной её формирования является хроническая ишемия головного мозга (ХИМ), приводящая к структурным и функциональным изменениям белого и серого вещества головного мозга (Яхно Н.Н. 2010). Современные представления позволяют рассматривать причину развития ишемических и вторичных дегенеративных изменений в мозге, в том числе при ХИМ, как нарушение соразмерности синтеза и функционирования компонентов химических регуляторов (Гомазков О.А. 2011, Гусев Е.И. 2015) Нейротрофические факторы стимулируют выживание, миграцию, пролиферацию, регенерацию нейронов, воздействуют на механизмы

нейропластичности, регулируя формирование и пластичность новых синапсов, спрутинг (рост аксонов) и арборизацию (ветвление дендритов) в направлении клеток мишеней, активность ионных каналов и рецепторов нейромедиаторов (Jonhagen M. E. 2000). Свойства нейротрофинов также связаны со способностями предотвращать образование свободных радикалов, препятствовать окислительному стрессу и оказывать влияние на процессы апоптоза, а также принимать участие в контроле сохранения структурной и функциональной целостности нейронов и процессов их физиологического развития. (Lobher D. 2006) На данный момент накоплены данные об участии нейротрофических факторов в развитии когнитивных нарушений при нейродегенеративных заболеваниях, менее представлены работы, изучающие нейротрофические факторы при когнитивных нарушениях в структуре хронической сосудистой патологии головного мозга.

Лечение ХИМ должно проводиться комплексно и включать меры по предупреждению дальнейшего повреждения мозговых сосудов и вещества мозга, улучшению и долгосрочной стабилизации когнитивных функций, уменьшению аффективных расстройств, коррекции других клинических проявлений заболевания (Левин О.С. 2016). Перспективным в этом аспекте является использование природных и преформированных физических факторов, которые обладают способностью влиять как непосредственно на патологический субстрат, так и на общие интегративно-регуляторные системы организма. (Ефименко Н.В. 2002, Фильцагина Т.Н. 2013). Работ, изучающих динамику нейротрофических факторов на фоне бальнеогрязелечения, авторами не выявлено, что обуславливает актуальность данного исследования.

В связи с актуальными для науки положениями, автором определен выбор цели диссертации и поставлены задачи для ее достижения.

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

Научная новизна полученных автором результатов заключается в том, что впервые получены данные о содержании нейротрофических факторов у пациентов с когнитивными нарушениями сосудистого генеза до и после курса санаторно-курортного лечения. В частности, показано, что уровень мозгового нейротрофического фактора (BDNF) существенно ниже у мужчин с когнитивными нарушениями при хронической ишемии мозга, а также в группе пациентов, имеющих фактор риска в виде атеросклероза брахиоцефальных артерий (БЦА) без признаков артериальной гипертензии. Обнаружена положительная корреляционная связь BDNF с липопротеидами высокой плотности (ЛПВП). Впервые выявлено, что уровень цилиарного

нейротрофического фактора (CNTF) у данной категории пациентов значимо возрастает с возрастом, у пациентов с ожирением, положительно коррелирует с систолическим и диастолическим ночным индексом гипертензии, дневным и суточным пульсовым артериальным давлением, с процентом стеноза ВСА.

Впервые показано на примере когорты пациентов с хроническими цереброваскулярными расстройствами, что после санаторно-курортного лечения природными факторами курорта «Ключи» у пациентов, принимавших бальнеотерапию с использованием сероводородных и хлоридно-натриевых бромных ванн в сочетании с пелоидотерапией, произошло статистически значимое повышение уровня BDNF в сыворотке крови, ассоциируемое с уменьшением всех субъективных жалоб, улучшением когнитивных функций по шкалам MMSE и MoCA и снижением уровня ситуативной тревожности. Впервые продемонстрировано, что 14-дневный курс санаторно-курортного лечения с применением хлоридно-натриевых бромных ванн и пелоидотерапией достоверно снижает уровень CNTF в периферической крови.

Значимость полученных автором диссертации результатов для развития соответствующей отрасли науки и практики

Теоретическая значимость диссертационной работы и важность ее для науки состоит в том, что автором продемонстрировано патофизиологическое участие дисбаланса нейротрофинов в формировании клинических симптомов и когнитивной дисфункции у пациентов с хронической гипоперфузией мозга в зависимости от факторов сосудистого риска. Автором показано, что определение количественного содержания мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в сыворотке периферической крови может быть использовано в качестве объективного маркера выраженности когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга и выступать показателем непосредственной терапевтической эффективности лечебных санаторно-курортных факторов. Получен патент на изобретение №2665388 «Способ оценки эффективности реабилитации когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга» от 29.08.2018 года.

Значимость результатов диссертационной работы для практики определяется тем, что автором обоснована необходимость проведения тестирования когнитивных функций с использованием шкал MMSE, MoCA, FAB, а также проведение объективного поиска факторов сосудистого риска в виде общеклинических, биохимических анализов крови, исследования липидного спектра, ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий и суточного мониторингирования артериального давления пациентам с жалобами на нарушение памяти и внимания, пребывающих на санаторно-курортные виды лечения с целью

выявления сосудистых заболеваний головного мозга и профилактики сосудистой деменции. Автором продемонстрирована целесообразность включения в лечение и реабилитацию пациентов с когнитивными нарушениями легкой и умеренной степени при хронической ишемии мозга курсов санаторно-курортного лечения с использованием общих хлоридно-натриевых бромных ванн либо естественных сероводородных ванн в сочетании с аппликациями иловой сульфидной грязи, массажем спины и воротниковой зоны и лечебной физкультуры.

Теоретическая и практическая значимость исследования подтверждается внедрением методики в учебный и научный процесс медицинского вуза, а также в практическую деятельность здравоохранения.

Методика реабилитации пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями легкой и умеренной степени при хронической ишемии мозга с использованием курсов санаторно-курортного лечения с использованием общих хлоридно-натриевых бромных ванн либо естественных сероводородных ванн в сочетании с аппликациями иловой сульфидной грязи, массажем спины и воротниковой зоны и лечебной физкультуры применяется в работе ЗАО «Курорт «Ключи», в практической деятельности курорта «Усть-Качка».

Метод оценки эффективности реабилитации когнитивных нарушений с помощью нейропсихологических тестов и количественного уровня нейротрофических факторов при хронической ишемии мозга внедрен в практическую деятельность ГБУЗ ПК «МСЧ №11».

Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедрах неврологии имени В.П. Первушина и факультетской терапии с курсом физиотерапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский медицинский университет», а также в лекционном курсе и практических занятиях с курсантами факультета усовершенствования врачей кафедры неврологии с курсом нейрореабилитологии ФДПО Пермского государственного медицинского университета.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Метод оценки эффективности реабилитации когнитивных нарушений с помощью нейропсихологических тестов и количественного уровня нейротрофических факторов при хронической ишемии мозга могут быть использованы в практической деятельности реабилитационных отделений стационаров.

Предложенная автором диссертации методика реабилитации пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями легкой и умеренной степени в виде курсов санаторно-курортного лечения с использованием общих хлоридно-натриевых бромных ванн либо естественных сероводородных ванн в сочетании с аппликациями иловой сульфидной грязи, массажем спины и воротниковой зоны и лечебной физкультуры рекомендуется к использованию в амбулаторных и санаторно-курортных условиях третьего этапа реабилитации.

Материалы и результаты научной работы рекомендуется включать в учебные программы образовательных учреждений высшего профессионального образования медицинского профиля.

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

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений, так как исследование проведено на репрезентативном материале исследования с использованием современных информативных методов.

Диссертационную работу отличает обоснованность исходных теоретических изложений исследования и адекватная интерпретация полученных данных в ходе обследования пациентов с хронической ишемией головного мозга. Репрезентативность выборки обследуемого контингента обусловлена строгими критериями включения в исследование. Следует отметить обоснованный выбор специальных шкал, функциональных методов исследования. Достоверность полученных в ходе исследования результатов обеспечивает статистическая обработка полученных данных.

Научные положения и выводы логично вытекают из результатов проведенных собственных исследований и полностью им соответствуют. Практические рекомендации по использованию полученных данных полностью обоснованы.

В диссертационной работе четко сформированы и обоснованы научные положения, выводы и рекомендации. Научные данные основаны на репрезентативном статистическом материале. Достаточное число выборки, позволило получить значимые и высокоинформативные результаты.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

Результаты диссертационной работы опубликованы в 9 научных работах, из них 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, в том числе – 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 174 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 104 отечественных и 81 зарубежный источник. Диссертация иллюстрирована 18 таблицами, 82 рисунками.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулирована гипотеза и цель исследования, перечень решаемых задач, научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, отражены основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы содержит несколько подразделов, в которых автор детализирует вопросы, посвященные патогенезу когнитивных нарушений при хронической цереброваскулярной патологии, влияния нейротрофических факторов на цереброваскулярные заболевания, а так же возможность бальнеогрязетерапии в качестве метода реабилитации цереброваскулярных патологий.

Глава «Материалы и методы исследования» содержит характеристику группы наблюдения и группы контроля, дизайн исследования, методы исследования пациентов, методы лечения в условиях курорта «Ключи». Автором использованы методы описательной статистики и непараметрические методы сравнительного и корреляционного анализа.

В третьей главе освещены результаты клинико-лабораторного обследования пациентов с хронической ишемией головного мозга до лечения получены статистически значимые различия изучаемых параметров у пациентов и здоровых лиц, когнитивные нарушения пациентов, обследованных до лечения, имели нейродинамический и регуляторный характер, различную степень выраженности, проявлялись ослаблением внимания, замедленностью психической деятельности, снижением речевой активности, нарушением динамического праксиса, снижением памяти.

Проведено ранжирование полученных данных по полу, возрасту ИМТ, факторам сосудистого риска. Внутригрупповой анализ показал, что пациенты женского пола имели более высокую ситуативную тревожность, чем пациенты мужского. Показатели когнитивного дефицита были больше у пациентов с хронической ишемией мозга в возрастной группе старше 70 лет и имели стадию легкой деменции. Степень когнитивных нарушений и уровень депрессии были достоверно выше у пациентов при сочетании артериальной гипертензии и атеросклероза брахиоцефальных артерий.

Среди обследованных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения выявлено существенное снижение количественного содержания мозгового нейротрофического фактора (BDNF) у пациентов, имеющих фактор риска в виде атеросклероза брахиоцефальных артерий и у мужчин при разделении по полу.

Уровень цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в сыворотке крови повышается у пациентов старше 70 лет и при ожирении.

Выявлены корреляционные связи нейротрофических факторов и нейропсихологических шкал с исследованными показателями, а именно обнаружена положительная корреляционная связь уровня BDNF с липопротеидами высокой плотности. Уровень цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в сыворотке крови дает прямую корреляционную зависимость с продолжительностью заболевания, возрастом, ночным индексом гипертензии, как систолическим, так и диастолическим, дневным и суточным пульсовым артериальным давлением и процентом стеноза внутренней сонной артерии как слева, так и справа.

В четвертой главе проведён сравнительный анализ клинических, эмоциональных, когнитивных нарушений и нейротрофических факторов (BDNF, CNTF) у больных в процессе бальнеолечения, показано, что у пациентов стандартный курс бальнеолечения на курорте «Ключи» с использованием как хлоридно-натриевых бромных ванн, так и сероводородных ванн улучшает субъективное состояние пациентов с хронической ишемией мозга, понижает уровень ситуативной тревожности, улучшает когнитивные функции по шкалам MMSE и MoCA, увеличивает концентрацию мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в периферической крови, что говорит об активации трофических процессов в головном мозге и эффективности реабилитационных мероприятий. Применение бальнеотерапии в виде хлоридно-натриевых бромных ванн приводит к значимому снижению цилиарного нейротрофического фактора (CNTF). Воздействие природно-зональных факторов курорта «Ключи» без проведения комплекса лечения оказывает положительное влияние на общее самочувствие, состояние неврологического статуса, повседневной активности и степени реактивной тревожности пациентов, но не влияет на когнитивные функции и уровень нейротрофинов. При этом сравнительный анализ терапевтической эффективности методик лечения показал, что 14-ти дневный курс бальнеолечения с использованием хлоридно-натриевых бромных ванн оказывает наиболее существенное влияние на уровень тревожности и содержание CNTF у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией, чем использование сероводородных ванн.

В заключении автор обобщает полученные результаты в подтверждении выдвинутой научной гипотезы. Завершают работу грамотно сформулированные выводы и практические рекомендации.

Соответствие содержания диссертации специальности
14.01.11 первичные болезни

Диссертационная работа соответствует двум пунктам паспорта научной специальности 14.01.11 – первичные болезни: п. 3. Сосудистые заболевания нервной системы и п. 20. Лечение неврологических больных и нейрореабилитация.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, построен по традиционному плану, принципиальных замечаний по содержанию и оформлению его нет.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Представленная работа является законченным самостоятельно выполненным научным исследованием, актуальность, научная новизна, теоретическая и практическая значимость которого не вызывает сомнения. Принципиальных замечаний по работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Цепилова Сергея Владимировича «Изучение нейротрофических факторов у пациентов с когнитивными нарушениями в процессе бальнеогрязелечения» является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи неврологии – изучение патофизиологических механизмов развития когнитивных нарушений у пациентов с сосудистыми факторами риска и их динамики в процессе бальнеогрязетерапии.

По актуальности, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, диссертационная работа Цепилова С.В. полностью соответствует критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 № 842 (в редакциях от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а

Scanned by CamScanner