

ОТЗЫВ

официального оппонента директора Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы, д.м.н., профессора, заслуженного врача Российской Федерации Гехт Аллы Борисовны на диссертацию Чеботаревой Анны Дмитриевны на тему «Персонализированный подход к лечению деменции при нейродегенеративных заболеваниях на основе анализа генетического полиморфизма», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - Нервные болезни.

Актуальность темы диссертации

Диссертация Чеботаревой А.Д. посвящена актуальной проблеме неврологии – персонализации лечения пациентов с деменцией. Актуальность темы обусловлена как большой распространенностью выраженных когнитивных нарушений среди пациентов старшей возрастной группы, так и существующими нерешенными проблемами в лечении пациентов с деменцией. Показана эффективность ингибиторов холинэстеразы. Подбор эффективного лечения осуществляется с помощью пробной терапии и занимает продолжительное время; в случае неэффективности первоначально назначенного препарата рекомендуется его замена. Вместе с тем, на фоне нарастания когнитивного дефицита терапия становится уже не столь эффективной. В связи с этим необходимы надежные предикторы эффективности и безопасности данного класса препаратов. Диссертационная работа Чеботаревой А.Д. посвящена поиску генетических предикторов эффективности ингибиторов холинэстеразы с учетом изменений активности ферментов, участвующих в метаболизме препаратов. Полученные в работе новые данные позволят улучшить помощь пациентам с деменцией с нейродегенеративными заболеваниями.

Целью исследования было оценить возможность персонализации лечения деменции при нейродегенеративных заболеваниях на основе анализа полиморфизма генов *CYP2D6* и *MDR1*.

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

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, доказывается достаточным объемом исследования (106 пациентов с деменцией при нейродегенеративных заболеваниях), использованием в работе адекватных поставленным целям методов клинико-неврологического, нейропсихологического и фармакогенетического исследования.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность основных положений, результатов исследования подтверждена с помощью применения адекватных методов статистического анализа. Выводы и практические рекомендации основаны на результатах проведенных исследований, отражают поставленные задачи, научно обоснованы и имеют научно-практическую значимость.

Автором проведен анализ динамики когнитивных функций пациентов с деменцией на фоне приема ингибиторов холинэстеразы. Доказано, что пациенты с более низким начальным баллом по шкале MMSE хуже отвечают на лечение. Установлено, что при применении ингибиторов холинэстеразы улучшение может быть достигнуто преимущественно в отношении внимания. Речевые нарушения хуже откликаются на терапию, их прогрессирование не может свидетельствовать о неэффективности проводимого лечения. Показано, что индекс Ала менее 5, указывающий на дизрегуляторный профиль когнитивных нарушений, может применяться в качестве хорошего прогностического признака в отношении эффективности ИХЭ. Показано, что медленная титрация дозы и мониторинг ЧСС позволяют избежать как частых легких побочных эффектов, так и серьезных нежелательных явлений.

Выявлено статистически незначимое превосходство галантамина над донепезилом по доле эффективности (в 1,2 раза) и безопасности (в 2,4 раза) при лечении деменции при нейродегенеративных заболеваниях. Несмотря на то, что не удалось выявить взаимосвязи между носительством аллелей с низкой активностью генов *CYP2D6* и *MDR1* с большей эффективностью и большей частотой развития побочных эффектов, впервые показана ассоциация плохого ответа на лечение ингибиторами холинэстеразы с генотипом GA по полиморфному маркеру 1846G>A гена *CYP2D6* у пациентов с амнестическим профилем ($r=0,554$, $p=0,007$) и у пациентов моложе 70 лет ($r=0,671$, $p=0,024$). Полученная ассоциация не соответствует первоначальной гипотезе о большей эффективности ингибиторов холинэстеразы у медленных метаболизаторов.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Результаты диссертационной работы являются значимыми как для науки, так и для практической медицины. Полученные данные о большей эффективности антидементной терапии у пациентов с легкой деменцией приводит к необходимости рекомендовать более раннее назначение ингибиторов холинэстеразы. Это положение требует активного внедрения в клиническую практику, так как в настоящее время антидементная терапия назначается часто неоправданно поздно. Показанное действие ингибиторов холинэстеразы преимущественно в отношении функции внимания, отсутствие положительной динамики функции речи на фоне приема ингибиторов холинэстеразы требует пересмотра методики оценки эффективности антидементной терапии как в клинической практике, так и при проведении клинических исследований. Полученные данные об ассоциации генотипа с эффективностью лечения у пациентов с болезнью Альцгеймера с ранним началом требуют дальнейшего изучения.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом

Диссертация построена по классическому типу, изложена на 122 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания пациентов и методов исследования, результатов собственных

исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы, списка иллюстративного материала. Работа иллюстрирована 1 графиком, 2 схемами, 4 диаграммами, 33 таблицами. Список литературы включает 53 источника на русском языке и 111 источников на английском языке.

В введении обосновывается актуальность, сформулированы цели и задачи. Литературный обзор содержит подробное описание всех четырех используемых в настоящее время антидементных препаратов. Освящены клинические предикторы их эффективности. Представлены результаты исследований, посвященных фармакогенетике ингибиторов холинэстеразы. Из данных литературы вытекают нерешенные задачи, которые решаются в диссертационной работе Чеботаревой А.Д.

Подробно описаны материалы и методы исследования. Приведены диагностические критерии нозологий, использованные для нейропсихологического тестирования шкалы, обоснован их выбор. Подробно описана методика фармакогенетического исследования. Описаны методы статистической обработки данных.

В третьей главе представлены результаты нейропсихологического и фармакогенетического тестирования, их сопоставление. Главы написаны подробно и иллюстрированы наглядными таблицами и рисунками. Заключение содержит все полученные в результате работы выводы, приведено их обсуждение и сопоставление с данными литературы.

Таким образом, автором осуществлен достаточный объем исследований для решения поставленных задач. Методическая часть работы соответствует специализации, выводы и практические рекомендации отражают ответы на поставленные в задачах исследования вопросы. Все вышеперечисленное свидетельствует о завершенности диссертационной работы в целом. Замечаний по оформлению диссертации нет.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации результатов диссертационных исследований.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Чеботаревой А.Д. соответствует основным положениям диссертации с отражением актуальности темы, научной новизны, основных результатов и их обсуждений, выводов и практических рекомендаций.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет, в тоже время ферментные системы печени являются только одним из многих компонентов, обеспечивающих ответ на лечение. Полученные данные о том, что ряд факторов, например роль генотипа GA по полиморфному маркера 1846G>A гена CYP2D6 у более молодых пациентов в возрасте от 58-69 лет влияет на ответ при лечении ИХЭ, при отсутствии такого влияния в группе более старшего возраста, бесспорно представляют интерес и могли бы быть представлены в выводах. Кроме того, есть отдельные технические замечания, которые не носят принципиального характера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертация Чеботаревой Анны Дмитриевны на тему «Персонализированный подход к лечению деменции при нейродегенеративных заболеваниях на основе анализа генетического полиморфизма» является законченной и самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи усовершенствования тактики ведения пациентов с деменцией при нейродегенеративных заболеваниях, имеющей несомненное значение для неврологии.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Чеботаревой Анны Дмитриевны на тему «Персонализированный подход к лечению деменции при нейродегенеративных заболеваниях на основе

анализа генетического полиморфизма» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно пункту 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 1024 от 28.08.2017г.), а ее автор Чеботарева А.Д. достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - Нервные болезни.

Официальный оппонент:

Директор ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ,
д.м.н., профессор, заслуженный врач
Российской Федерации

Гехт Алла Борисовна

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

Гехт Алла Борисовна

Подпись д.м.н., профессора Гехт А.Б. ЗАВЕРЯЮ.

Ученый секретарь ГБУЗ НПЦ
им. Соловьева ДЗМ, к.м.н.



Акжигитов Ренат Гайясович

«08» ноября 2021 года

Адрес: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы, 115419 г. Москва, ул. Донская, д.43. Телефон: +7 (499) 237-41-53. Адрес электронной почты: nrcpn@zdrav.mos.ru.