

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук профессора Скрипченко Натальи Викторовны на диссертацию Крючковой Валентины Викторовны «Клинико-эпидемиологическое и иммунологическое исследование миастении в Санкт-Петербурге», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни (медицинские науки)

### **Актуальность темы выполненной работы**

Актуальность темы диссертационного исследования обусловлена повсеместной распространенностью аутоиммунных заболеваний, увеличением заболеваемости, ростом инвалидизации из-за поздней диагностики и неадекватной терапии, а также нередкими летальными исходами. Полиморфизм манифестирующей симптоматики, отсутствие универсальных клинических симптомов, различие клинических проявлений у лиц разного возраста, неблагоприятный преморбидный коморбидный фон пациентов определяют сложности в диагностике. В этой связи приоритетным является выбранное автором направление исследования, предусматривающее анализ клинико-эпидемиологических и иммунологических характеристик миастении в Санкт-Петербурге для повышения эффективности диагностики и лечения.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций**

Достоверность проведенных исследований подтверждается достаточным количеством обследованных пациентов, избранными современными клиническими и лабораторными методиками, корректностью использования методов статистической обработки материала. В исследование были включены все случаи миастении, диагностированной в Санкт-Петербурге за период с 2008 по 2017 г.: архивные материалы (319 пациентов), а также данные пациентов, наблюдаемые во время госпитализации (57 пациентов). Всем пациентам проводился современный комплекс лабораторных и инструментальных методов диагностики, включающий исследования антител к ацетилхолиновому рецептору и титину, выявление декремента М-ответа с помощью нейрофизиологического исследования, а также нейровизуализационное обследование для исключения патологии органов средостения. Проведена детальная статистическая обработка полученных данных с применением современных программ. Благодаря тщательно проанализированному фактическому материалу, суждения и предложения, представленные автором в порядке обобщения полученных результатов, логично вытекают из сути работы, достаточно обоснованы и имеют практическое значение.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций**

В ходе данного исследования выявлено, что в Санкт-Петербурге эпидемиология миастении имеет некоторые особенности. Так, установлено, что в последние годы имеет место увеличение частоты

миастении в Санкт-Петербурге, особенно среди лиц пожилого возраста. Выявлено, что средний возраст дебюта миастении в Санкт-Петербурге является наиболее высоким в Российской Федерации и составляет 58 лет. Установлено, что миастения в мегаполисе характеризуется гетерогенностью, причем преобладает генерализованная форма (88 %), отмечается рост числа пациентов с дебютом в возрасте старше 60 лет (45,6 %), заболевание манифестирует у женщин чаще со слабости конечностей ( $p=0,002$ ) и дисфагии ( $p=0,037$ ), у мужчин – со слабости жевательной мускулатуры ( $p=0,019$ ). У пациентов молодого возраста миастения чаще сопровождается патологией тимуса ( $p<0,001$ ) и осложняется кризовым течением ( $p=0,017$ ). Определено, что патология тимуса (тимомы, гиперплазия) более характерна для женщин больных миастенией ( $p=0,015$ ) и для пациентов с дебютом миастении в молодом возрасте ( $p <0,001$ ). Полученные данные являются научным обоснованием для определения стратегии планирования и своевременного проведения тимэктоми.

Установлено, что миастения не уменьшает продолжительность жизни пациентов и в большинстве случаев (94,2%) не является причиной смерти. В ходе исследования создана и зарегистрирована база данных «Миастения: клинико-иммунологические особенности, коморбидность и терапевтические аспекты» (№ 2022620527 от 15.03.2022), которая может служить основой для создания регистра пациентов с миастенией. Доказано, что уровни титров антител к антихолинэстеразным рецепторам и скелетной мускулатуре не коррелируют со степенью тяжестью течения заболевания ( $p=0,07$ ). Выявлено, что гиперпродукция аутоантител к титину наиболее часто выявляется у пациентов с дебютом миастении в возрасте старше 60 лет и у пациентов без патологии вилочковой железы ( $p=0,033$ ).

Представлено научное обоснование целесообразности исследования уровня титров антител к антихолинэстеразным рецепторам в качестве специфичного и высокочувствительного диагностического маркера, но не критерия эффективности терапии и прогноза течения миастении. Выявлено, что в Санкт-Петербурге только 67,8 % пациентов с миастенией получали патогенетическую терапию, включая глюкокортикостероидные (29%) и цитостатические препараты (8,5%), а также их совместное использование (30,3 %). Установлена частота и эффективность различных терапевтических схем, используемых в комплексном лечении больных миастенией в Санкт-Петербурге с различной степенью тяжести.

Проведенное исследование вносит весомый вклад в совершенствование диагностики миастении, что имеет социальное значение.

#### **Значение результатов исследования для науки и практики**

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в том, что на основании результатов комплексного обследования пациентов с миастенией в таком мегаполисе как Санкт-Петербург, установлены региональные особенности развития и течения заболевания, знание которых позволяет оптимизировать клиническую и лабораторную диагностику. Благодаря научному обоснованию целесообразности исследования уровня титров антител к

антихолинэстеразным рецепторам в качестве специфичного и высокочувствительного диагностического маркера, в том числе у пациентов с глазодвигательными и бульбарными нарушениями, слабостью в различных мышечных группах и патологической мышечной утомляемостью, а также дополнительного обследования с проведением прозериновой пробы и электронейромиографии с выявлением декремента М-ответа, возрастает эффективность диагностики заболевания. Полученные систематизированные клиничко-эпидемиологические данные могут быть использованы для научного обоснования планирования специализированной медицинской и социальной помощи больным миастенией, являться основой оптимизации лечебно-диагностической и диспансерной работы неврологов Санкт-Петербурга с этой категорией пациентов. На основании установления зависимости течения и исходов миастении различной степени тяжести от выбора терапевтической тактики, представлена возможность оптимизации подходов к лечению.

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику неврологических отделений клиники имени Петра Великого, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», а также учебный процесс кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, кафедры неврологии и психиатрии с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

Полученные данные могут быть использованы в лечебных учреждениях для повышения качества оказания медицинской помощи, а также в образовательной деятельности в медицинских ВУЗах и профильных кафедрах на факультете повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей неврологов.

#### **Обоснованность и достоверность основных положений и выводов**

Основные положения, выносимые на защиту, соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Выводы (всего 5) обоснованы и логически вытекают из материалов диссертации. После выводов представлены практические рекомендации, использование которых позволяет усовершенствовать диагностику и лечение миастении.

Объем проведенных исследований достаточен для решения поставленных задач, а методы исследования адекватны. Следует отметить, что статистическая обработка материала исследования с применением различных параметрических и непараметрических методов делает убедительным полученные результаты и обосновывает достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

#### **Общая оценка структуры и содержания диссертации**

Работа изложена на 139 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и перспектив дальнейшей разработки темы исследования. Список литературы включает 169 источников, в том числе 34 отечественных и 135 зарубежных. В тексте диссертационного исследования содержится 57 таблиц и 19 рисунков.

Представленные автором результаты исследования полностью сформулированы в выводах и практических рекомендациях, отражающих цель, задачи исследования и обоснованность положений, выносимых на защиту.

Автореферат написан логично, доступно, отражает все основные результаты исследований.

Основные положения диссертации докладывались на более чем 5-и международных, Российских и региональных конференциях. По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК РФ, зарегистрирована база данных пациентов с миастенией.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Полученные клинико-эпидемиологические данные могут быть использованы при планировании объема лечебно-диагностической помощи пациентам с миастенией и расчете экономических затрат в регионе

Результаты диссертационного исследования Крючковой В.В. могут быть рекомендованы для использования неврологами поликлинических и стационарных лечебных учреждений. Автором описаны наиболее часто встречающиеся симптомы дебюта миастении в Санкт-Петербурге в зависимости от течения заболевания, пола, возраста, формы заболевания и наличия патологии вилочковой железы.

По результатам исследования рекомендуется оформить методические рекомендации и пособия, для использования в качестве учебных материалов для студентов, ординаторов, аспирантов медицинских вузов, а также при осуществлении постдипломного образования врачей неврологов.

#### **Замечания к работе**

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. При рецензировании работы были выявлены несущественные замечания, которые автором устранены.

В порядке дискуссии хочется обсудить вопросы:

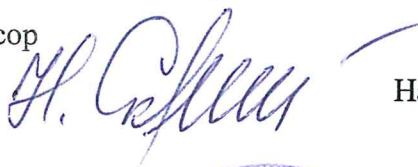
1. Чем объяснить наличие клинико-эпидемиологических региональных особенностей миастении?
2. Миастения – это аутоиммунное заболевание. Что является триггером развития заболевания? Какова роль инфекционного фактора в этом процессе?

#### **Заключение**

Диссертационная работа Крючковой Валентины Викторовны «Клинико-эпидемиологическое и иммунологическое исследование миастении в Санкт-Петербурге», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук доцента Алексеевой Татьяны Михайловны, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научно-практической задачи совершенствования диагностики и лечения миастении, что

имеет важное социальное значение. Диссертационная работа по актуальности, методическому уровню, достоверности представленных материалов, их научной новизне и практической значимости полностью соответствует современным требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.11 – нервные болезни (3.1.24 - неврология).

Официальный оппонент заместитель директора по научной работе  
ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных  
болезней ФМБА России», заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук профессор



Наталья Викторовна Скрипченко

197022 Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д.9

Эл. адрес: [snv@niidi.ru](mailto:snv@niidi.ru)

Сайт учреждения: [www.niidi.ru](http://www.niidi.ru)

Раб. тел. 8(812)234-10-38



Даю согласие на сбор, обработку  
и хранение персональных данных

Наталья Викторовна Скрипченко

01.06.2022

