

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой нервных болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России Григорьевой Веры Наумовны на диссертацию Налькина Сергея Алексеевича

«Комплексная клинико-нейропсихологическая оценка когнитивных функций у больных миастенией», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11-нервные болезни

### **Актуальность темы исследования**

Актуальность изучения проблемы миастении определяется высокой распространенностью миастении и ее крайне негативным влиянием на жизнь пациентов. Долгое время исследователей занимали лишь двигательные проявления миастении, однако в последние годы внимание было привлечено также и к нарушениям когнитивных функций у пациентов с данным заболеванием. Когнитивная сфера определяет процессы познания, и значимость исследования в этой области трудно переоценить. Между тем, сведения о частоте встречаемости и выраженности когнитивных расстройств при миастении противоречивы, а их механизмы изучены мало. Прояснение этих вопросов может способствовать совершенствованию подходов к терапии больных. В этой связи диссертационное исследование Налькина С.А., посвященное изучению когнитивных нарушений и их связи с изменением содержания церебральных нейротрофических факторов у больных миастенией, представляется весьма актуальным.

### **Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достоверность полученных результатов, научных положений и выводов определяется достаточным количеством обследованных пациентов, четкой постановкой цели и задач исследования, применением соответствующих этим задачам современных методов исследования, использованием адекватной статистической обработки данных. В диссертации дана подробная характеристика 93 пациентов с миастенией, находившихся на лечении в неврологических отделениях больницы им. Петра Великого ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» в 2015 -2019 годы, а также 46 лиц контрольной

группы. Всем больным проводилось клинико-неврологическое, нейропсихологическое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием современных валидизированных методик.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы четко сформулированы, конкретны, основаны на результатах исследования и логично вытекают из поставленных задач. Достоверность проведенной работы также подтверждается достаточным количеством публикаций ее основных результатов в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

### **Научная новизна и практическая значимость результатов исследования**

Автором получены новые научные данные о том, что у 16% больных с миастенией выявляются умеренные когнитивные расстройства. Впервые доказано, что выраженность нарушений внимания у больных миастенией коррелирует с тяжестью заболевания. Установлено, что при миастении когнитивные расстройства более выражены в случае наличия тимомы.

Доказано, что у больных миастенией концентрация мозгового нейротрофического фактора в крови снижается, а его уровень отрицательно коррелирует с выраженностью когнитивных нарушений. Это указывает на патогенетическую роль дефицита нейротрофинов в развитии когнитивных расстройств при миастении.

Установлено, что увеличение содержания антител к ацетилхолиновым рецепторам у больных с миастенией ассоциировано со снижением суммарной оценкой по шкале лобной дисфункции, т.е. с ухудшением регуляторных функций.

Полученные новые научные данные имеют практическое значение, поскольку привлекают внимание врачей к необходимости раннего выявления и коррекции когнитивных расстройств у больных миастенией.

### **Сведения о полноте опубликованных научных результатов**

По материалам диссертационного исследования подготовлено и опубликовано 12 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Перечнем Высшей аттестационной комиссии РФ для публикации основных положений диссертаций на соискание

ученых степеней.

### **Структура и содержание работы**

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста, содержит 25 рисунков и 14 таблиц. Для достижения цели было поставлено 5 задач, решение которых отражено в 5 выводах и 3 практических рекомендациях. Список литературы включает 216 источников, из них 82 работ отечественных и 134 зарубежных авторов.

Первая глава диссертации посвящена подробному литературному обзору с подробным описанием различных точек зрения на проблему когнитивных нарушений. Во второй главе дана общая характеристика обследованных групп пациентов и подробно описаны все применяемые в работе методы исследования. Третья глава посвящена сопоставлению клинических проявлений миастении, уровня антител к ацетилхолиновым рецепторам и мозгового нейротрофического фактора с результатами нейропсихологического обследования. В заключении проведен всесторонний анализ полученных данных и выполнено сопоставление собственных результатов исследований с результатами ранее опубликованных работ.

Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования обоснованы и соответствуют поставленной цели, а также задачам. Все вышеперечисленное свидетельствует о научно-обоснованных и доказанных положениях, выносимых на защиту. Личный вклад автора не вызывает сомнений.

Оформление работы соответствует требованиям ВАК Министерства образования и науки РФ.

Автореферат представлен наглядно, изложен доступно, в полной мере отражает результаты проведенной работы.

Имеются следующие замечания по работе

1) В главе «Методы статистической обработки полученных результатов» не описывается статистический анализ различия долей, хотя в дальнейшем тексте диссертации результаты такого анализа приводятся.

2) Допущены опечатки на стр. 52 в подписи к рисунку 3.3; на стр. 56 в таблице 3.1; на стр. 60 в подписи к рисунку 3.11; на стр. 65 в нумерации

рисунка 3.6.

3) Таблицы 3.3. (стр. 63), 3.5 (стр. 64) и 3.7 (стр. 65) в диссертации содержат более двух столбцов с показателями, однако в этих таблицах приводится лишь одно значение статистической значимости различий, без уточнения, осуществлялось ли сравнение трех или более не связанных совокупностей, либо попарное сравнение показателей. Если верно последнее, то не указано, показатели в каких именно столбцах сопоставлялись.

При чтении текста диссертации возникли следующие вопросы:

Вопросы:

1) Какие «точки разделения» (cut off points) при анализе результатов тестов Вы использовали в качестве диагностических критериев наличия либо отсутствия нарушений памяти, внимания и мышления?

2) Какие именно полученные вами данные свидетельствуют в пользу того, что когнитивные расстройства у пациентов с миастенией имеют патогенетическую связь с аутоиммунным процессом, а не обусловлены только лишь нейродинамическими нарушениями, ассоциированными с повышенным уровнем тревоги у больных миастенией?

Дело в том, что в вашей работе у больных миастенией по сравнению с лицами без миастении выявлено повышение уровня ситуативной тревожности, усиление выраженности регуляторной дисфункции и снижение уровня BDNF, и все указанные нарушения коррелировали между собой. Соответственно, логично сделать вывод о том, что регуляторная дисфункция у больных миастенией вторична по отношению к хроническому эмоциональному стрессу, поскольку известна связь повышенного уровня тревоги/депрессии как с модально-неспецифическими нарушениями памяти и внимания, так и со снижением уровня нейротрофического фактора головного мозга в гиппокампе и коре головного мозга.

Как Вы может доказать обусловленность когнитивных нарушений у обследованных больных с миастенией именно аутоиммунными нарушениями?

Вышеуказанные замечания и вопросы имеют непринципиальный характер, не снижают значимости полученных результатов и не меняют общей положительной оценки диссертационного исследования Налькина С.А.

## Заключение

Диссертационная работа Налькина Сергея Алексеевича «Комплексная клинико-нейропсихологическая оценка когнитивных функций у больных миастенией», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – углубленного изучения и совершенствования диагностики когнитивных нарушений у больных миастенией, что имеет важное практическое значение для клинической неврологии.

По своей актуальности и практической значимости полученных результатов, научной новизне, объему исследований представленная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года (с изменениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой нервных болезней  
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации \_\_\_\_\_ Григорьева Вера Наумовна

Даю согласие на сбор, обработку  
и хранение персональных данных \_\_\_\_\_ Григорьева В. Н.

Подпись, ученую степень \_\_\_\_\_ и звание Григорьевой В.Н. заверяю  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «ИМУ» Минздрава России,  
доктор биологических наук \_\_\_\_\_ Андреева Наталья Николаевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д.10/1  
тел. +7-831-439-09-43; сайт: <https://pimunn.ru>.  
e-mail: [rector@pimunn.ru](mailto:rector@pimunn.ru)

03.03.2022 г.