

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, главного научного сотрудника, руководителя отделения интегративной терапии больных психоневрологического профиля и отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ В.А. Михайлова о диссертационной работе Налькина Сергея Алексеевича на тему: «Комплексная клиничко-нейропсихологическая оценка когнитивных функций у больных миастенией», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11-нервные болезни

### Актуальность исследования

Тема представленной к защите диссертационной работы является актуальной, поскольку субъективные жалобы на нарушение памяти и других когнитивных функций выявляются у многих пациентов с миастенией, однако проведенные ранее исследования продемонстрировали противоречивые результаты. В связи с недостаточным объемом наблюдений и использованием различных рейтинговых шкал, в настоящее время отсутствуют точные данные о выраженности и частоте встречаемости когнитивных нарушений при миастении.

Механизмы развития когнитивных расстройств у больных миастенией точно не установлены. Наиболее изученной является гипотеза дисфункции базальной холинергической системы, развивающейся вследствие взаимодействия аутоантител с холинергическими нейронами головного мозга. Однако ряд авторов придерживается мнения, что антитела к ацетилхолиновым рецепторам не способны проникать в достаточном количестве через гематоэнцефалический барьер и оказывать существенного отрицательного влияния на когнитивную сферу.

В настоящее время является актуальным изучение уровня мозгового нейротрофического фактора при различных психических, сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях головного мозга. Результаты предыдущих исследований свидетельствуют, что нарушение синтеза нейротрофических факторов является важным звеном в развитии когнитивных нарушений при депрессии, инсульте, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и ряде других заболеваний. Однако в доступной литературе отсутствуют исследования, посвященные

сопоставлению результатов нейропсихологического обследования больных миастенией с уровнем нейротрофинов.

Все вышеизложенное позволяет считать диссертационное исследование Налькина С.А. своевременным, актуальным и важным для клинической неврологии.

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

В диссертационной работе Налькина С.А. собран и методически грамотно проанализирован достаточный клинический материал. В исследование были включены 93 пациента с миастенией, проходившие стационарное лечение на базе неврологических отделений больницы им. Петра Великого ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» в период с 2015 по 2019 год, а также 46 добровольцев контрольной группы. Всем пациентам проводилось комплексное клиническое, нейропсихологическое и лабораторное обследование с применением высокоточных современных методик, полностью отвечавшим цели и задачам диссертации. Работа характеризуется системным подходом к исследованию указанной темы с использованием всестороннего анализа полученных результатов. Большое количество наблюдений, использование современных информативных методов диагностики и статистического анализа полученных данных убеждают в достоверности научных положений и выводов диссертации. 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 и ее основных результатов в журналах, рекомендованных ВАК.

Научная новизна и практическая значимость результатов, выводов, рекомендаций исследования

При проведении данной работы обнаружены и проанализированы связи между клиничко-неврологическими проявлениями миастении и показателями когнитивных функций, что позволило выделить особенности когнитивных процессов в зависимости от длительности, тяжести заболевания, а также от наличия тимомы.

Впервые выполнено сопоставление результатов нейропсихологического тестирования с уровнем концентрации мозгового нейротрофического фактора

в сыворотке крови больных миастенией. Полученные в исследовании данные позволили уточнить патогенетические особенности развития интеллектуально-мнестических нарушений при миастении.

### Теоретическая и практическая значимость

Результаты, полученные автором в ходе проведенного исследования, имеют важное практическое значение для оптимизации комплексного обследования и лечения пациентов с миастенией в условиях стационара. Выявленная высокая распространенность умеренных когнитивных расстройств у больных миастенией позволяет рекомендовать, в целях повышения качества лечения и раннего выявления когнитивных расстройств, включать в диагностический алгоритм скрининговое нейropsychологическое тестирование.

Анализ результатов когнитивных функций до и после операции тимэктомии у больных миастенией с тимомой, свидетельствует, что своевременное проведение операции снижает риск развития когнитивных расстройств.

С учетом важной роли дисфункции базальной холинергической системы в патогенезе когнитивных расстройств, больным миастенией, помимо традиционных лекарственных средств, рекомендовано включать в план лечения ноотропные препараты, стимулирующие холинергическую трансмиссию в головном мозге.

Полученные результаты исследования свидетельствуют, что больным с высоким уровнем тревоги рекомендовано назначение анксиолитиков в терапевтических дозировках, а также показано психотерапевтическое лечение.

### Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

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. Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России и в лечебно-

диагностическую работу неврологического отделения клиники им. Петра Великого ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

### Структура и содержание работы

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста, состоит из введения, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 216 источников, из них 82 работы отечественных и 134 - зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 25 рисунками и 14 таблицами.

Работа написана в традиционном стиле, с четко поставленной целью и логически вытекающими из нее задачами, выполнена на статистически достоверном материале с помощью корректно подобранных клинических и инструментальных методик. Основную часть работы предваряет широкий многосторонний обзор литературы с подробным систематическим анализом различных точек зрения на проблему исследования.

Во второй главе подробно описан дизайн исследования, дана характеристика групп пациентов и всех методов исследования, применявшихся в работе. Все использованные методики современные и информативные.

В третьей главе представлены результаты клинико-неврологических и нейропсихологических методов исследования. Выявлена высокая распространенность когнитивных расстройств в группе больных миастенией. Рассмотрено влияние клинических проявлений миастении и сопутствующих соматических заболеваний на показатели когнитивных функций. Проведенное исследование выявило отрицательное влияние длительного аутоиммунного процесса на интеллектуально-мнестические функции. Рассмотрены результаты лабораторных методов исследования. Выполнено сопоставление уровня антител к ацетилхолиновым рецепторам и мозгового нейротрофического фактора с показателями нейропсихологического обследования. Установлено, что у больных миастенией по мере увеличения концентрации антител к ацетилхолиновым рецепторам наблюдалось снижение суммарного количества баллов по шкале лобной дисфункции. Уровень мозгового нейротрофического фактора был достоверно ниже у больных миастенией, по сравнению с контрольной группой и обратно коррелировал с выраженностью когнитивных расстройств.

В заключении проведен научный анализ полученных данных, сопоставлены результаты собственных исследований с известными

данными литературы. Выводы обоснованы и адекватно отражают содержание работы, в полном объеме отражают поставленные задачи, подчеркивая новизну и значимость результатов.

Автореферат написан логично, доступно и полностью отражает результаты диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний по теме диссертации нет.

Оформление работы соответствует требованиям ВАК Министерства образования и науки РФ.

В процессе рецензирования диссертации возникло три вопроса, на которые хотелось бы получить ответ.

1. Чем был обусловлен выбор нейропсихологических методик для обследования пациентов?

2. Как Вы можете объяснить высокий уровень ситуативной тревоги у больных миастенией? С чем по Вашему мнению связано более частое развитие нарушений лобных функций у пациентов с высоким уровнем тревоги?

3. Как Вы считаете, с чем может быть связано уменьшение концентрации мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови у пациентов с генерализованной формой миастении и длительностью заболевания более трех лет?

### Заключение

Диссертация Налькина Сергея Алексеевича на тему: «Комплексная клиничко-нейропсихологическая оценка когнитивных функций у больных миастенией», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой. В диссертации решена актуальная задача неврологии - совершенствования диагностики и лечения когнитивных нарушений у пациентов с миастенией, что имеет большое научно-практическое значение для 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 последующими дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

## ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник,  
научный руководитель отделения интегративной  
терапии больных психоневрологического профиля  
и отделения экзогенно-органических расстройств  
и эпилепсии.

В.А. Михайлов

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный  
медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.  
Бехтерева" Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 193019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3  
Телефон: +7 (812) 670-02-20  
Веб-сайт: <https://bekhterev.ru>  
Эл. адрес: [spbinstb@bekhterev.ru](mailto:spbinstb@bekhterev.ru)

  
Подпись Михайлов В.А.  
Секретарь Муромова Е.С.  
03 2022 г.