

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника академии
по научной работе

доктор медицинских наук профессор

Е. Ивченко



25 2025 г.

Рег. №4/16/353

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Исабековой Патимат Шамильевны «Исследование коморбидности и качества жизни у пациентов с миастенией», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.24. Неврология

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Миастения гравис – это хроническое аутоиммунное заболевание с нарушением нервно-мышечной передачи, обусловленное формированием антител к ацетилхолиновым рецепторам и другим компонентам постсинаптической мембраны. Заболевание в последние десятилетия демонстрирует рост распространенности за счет улучшения диагностики, увеличения продолжительности жизни больных. Одной из ключевых клинических и терапевтических проблем является коморбидность – наличие сопутствующих заболеваний, которые могут существенно изменять клиническую картину, влиять на выбор и эффективность терапии, а также ухудшать качество жизни пациентов. Особенно значимы такие состояния, как сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, остеопороз, тревожно-депрессивные расстройства. Дополнительные трудности возникают при необходимости проведения длительной терапии глюкокортикостероидами,

нередко сопровождающейся серьезными осложнениями. Вопросы влияния кардиологических, эндокринных, психических и онкологических сопутствующих заболеваний, осложнений глюкокортикостероидной терапии, особенностей течения миастении при беременности и в период инфекции COVID-19 оставались недостаточно изученными. Актуальность работы также обусловлена потребностью в комплексной оценке факторов риска ухудшения состояния пациентов, выработке тактических решений по оптимизации лечения

и реабилитации таких пациентов. Таким образом, исследование Исабековой Патимат Шамильевны отвечает требованиям современной медицинской науки, практического здравоохранения и имеет высокую значимость.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ

Научная новизна работы заключается в комплексном подходе к изучению структуры коморбидной патологии у пациентов с миастенией с учетом возрастных особенностей и тяжести заболевания.

Проведен комплексный анализ структуры коморбидной патологии у пациентов с миастенией с дифференциацией по возрасту, тяжести заболевания (по шкале MGFA) и клиническим формам. Оценено течение COVID-19 у пациентов с миастенией, проведена стратификация рисков тяжелого течения. Детально изучено качество жизни пациентов с миастенией с учетом спектра коморбидных расстройств.

Создана и зарегистрирована электронная база данных (Роспатент № 2022620527), включающая сведения о клинических, иммунологических, терапевтических и коморбидных характеристиках пациентов с миастенией, что открывает перспективы для последующих клинико-аналитических и эпидемиологических исследований.

Таким образом, полученные в работе результаты позволяют по-новому взглянуть на значимость сопутствующих заболеваний при миастении, выявить

ключевые риски при выборе терапии, в том числе в сложных клинических ситуациях – при беременности и инфицировании COVID-19, а также заложить основу для дальнейшей персонализации лечения.

ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ

Теоретическая значимость работы заключается в расширении знаний о взаимодействии миастении и коморбидных заболеваний, углублении понимания патогенеза и факторов прогрессирования заболевания в различных возрастных группах. Полученные данные формируют основу для новых концепций стратификации пациентов по рискам и коррекции терапевтических подходов.

Практическая значимость исследования выражается в разработке алгоритмов ведения пациентов с миастенией с учётом их коморбидного статуса. Разработанные рекомендации по контролю глюкокортикостероид-индуцированных осложнений, профилактике декомпенсации миастении во время беременности и ведению пациентов с COVID-19 нашли применение в клинической практике ряда ведущих медицинских учреждений.

Важным итогом практической деятельности автора является создание и регистрация базы данных «Миастения: клинико-иммунологические особенности, коморбидность и терапевтические аспекты» (регистрационный № 2022620527).

СВЯЗЬ С ПЛАНОМ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ, В РАМКАХ КОТОРОЙ ВЫПОЛНЕНА ДИССЕРТАЦИЯ

Диссертационная работа Исабековой Патимат Шамильевны выполнена в соответствии с планом научных исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» в рамках научно-исследовательских работ данного направления.

СТРУКТУРА И СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Диссертационная работа изложена на 142 страницах машинописного текста. Список литературы, включающий 273 источника, из которых 256 зарубежных. В работе представлены 32 таблицы и 23 иллюстрации, что повышает наглядность изложения. Текст написан ясным, научным языком, логика изложения выдержана. Каждая часть работы органично связана с общей целью исследования. Следует отметить грамотный и глубокий анализ литературных данных, высокий уровень интерпретации собственных результатов, а также практическую направленность выводов и рекомендаций.

ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ

Выводы и рекомендации, представленные в диссертационной работе, обладают высокой степенью обоснованности и достоверности. Это подтверждается:

- Использованием современных клинико-диагностических, нейропсихологических и лабораторных методов обследования.
- Применением адекватных статистических методов обработки данных, включая тесты Шапиро-Уилка, Манна-Уитни и ранговую корреляцию Спирмена.
- Сопоставлением полученных данных с результатами отечественных и зарубежных исследований.
- Наличием продуманной организации исследования с включением в выборку 182 пациентов и проведением как ретро-, так и проспективного анализа.

Таким образом, обоснованность научных положений и практических рекомендаций не вызывает сомнений.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Результаты диссертационного исследования Исабековой Патимат Шамильевны могут быть использованы как в работе практикующих неврологов, так и при проведении дальнейших научно-исследовательских работ. Материалы диссертационной работы могут быть рекомендованы к применению в образовательной деятельности в системе высшего и дополнительного профессионального образования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Научные результаты, представленные в диссертационной работе, получены диссертантом на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Автором лично сформулирована цель и задачи исследования, обоснована его актуальность; проведен самостоятельный сбор и клинико-аналитическая обработка данных 102 пациентов с миастенией; проведено клинико-неврологическое обследование, оценка сопутствующей патологии, анализ влияния коморбидных состояний на течение заболевания и качество жизни; выполнена статистическая обработка полученных данных с использованием современных методов; разработана и зарегистрирована оригинальная база данных «Миастения: клинико-иммунологические особенности, коморбидность и терапевтические аспекты»; сформулированы практические рекомендации по оптимизации терапевтической тактики, включая предложения по профилактике осложнений глюкокортикостероидной терапии и ведению пациенток в период беременности. По теме диссертационной работы опубликовано 9 научных трудов, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК, а также получен патент и опубликована монография.

ЗАМЕЧАНИЯ И ВОПРОСЫ

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации Исабековой П.Ш. нет. При изучении представленной работы возникли

вопросы, имеющие дискуссионный характер и не влияющие на положительную оценку в целом.

В работе имеются терминологические неточности:

- 1) Коморбидность и сопутствующие заболевания – это различные термины, первый предполагает наличие патогенетической связи с миастенией, а второй – нет. На протяжении всей диссертации используется неоднозначная трактовка терминов «коморбидное заболевание» и «сопутствующее заболевания».
- 2) Во время лактации тератогенность невозможна, т.к. тератогенность – это явление нарушения эмбриогенеза. «Однако женщинам с продолжающимся лечением циклофосфамидом, микофенолатом мофетилом или метотрексатом грудное вскармливание не рекомендуется из-за тератогенного эффекта данных препаратов (Gilhus NE., Hong Y., 2018)» (стр. 30).
- 3) Исследование проводилось в исходном состоянии и после физической нагрузки. Декремент 10% и более по сравнению с первым М-ответом в серии считался патологическим. Однако, в оборудовании «Нейрософт» не реализованы стандартные тесты из 4 стимулов. Стандартный тест ритмической стимуляции состоит из 5 стимулов. Если серия из 4 импульсов была использована специально, то следует объяснить это в материалах и методах. Также по современной электрофизиологической номенклатуре следует использовать термин М-волна. В отношении использования пороговой величины 10% следует указать ссылку на S.J.Oh или на AANEM. Также следует указать протокол физической нагрузки. «Стимуляция проводилась сериями по 4 импульса для n.facialis и по 10 импульсов для остальных нервов» (стр. 38).

В ходе публичной защиты хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

- 1) Бинарный регрессионный анализ позволяет лишь оценить вероятность возникновения одного из двух анализируемых исходов, а вероятность

выражается в отношении шансов. Откуда возникли сведения о зависимости 1 мг и 4% веса, 10 мг и 48%? «Результаты регрессионного анализа показали, что вероятность увеличения массы тела на 15% зависит от поддерживающей дозировки ГКС. При этом на каждый 1 мг преднизолона приходится увеличение вероятности набора веса на 4%. Каждые 10 мг преднизолона повышают вероятность данного осложнения на 48%» (стр. 87).

- 2) Как индивидуально произвести оценку риска развития осложнений, не получив cut-off значений в ROC-анализе для длительности терапии и величин дозировок ГКС?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Исабековой Патимат Шамильевны «Исследование коморбидности и качества жизни у пациентов с миастенией», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.24. Неврология, является завершенным научно-квалификационным трудом, в котором решена актуальная научная задача по улучшению результатов лечения больных миастенией с различными сопутствующими заболеваниями.

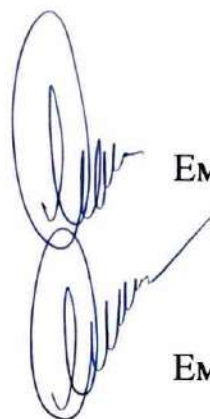
Диссертация Исабековой Патимат Шамильевны по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов полностью соответствует требованиям п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 (действующая редакция), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Исабекова Патимат Шамильевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.24. Неврология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертационной работы Исабековой Патимат Шамильевны обсужден и одобрен на совместном

заседании сотрудников кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ, протокол заседания № 32 от 13 мая 2025 г.

Отзыв направляется в диссертационный совет 21.1.028.03 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

Доцент кафедры нервных болезней
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская
академия имени С.М.Кирова» МО РФ,
доктор медицинских наук профессор



Емелин Андрей Юрьевич

Даю согласие на сбор, обработку и
хранение персональных данных

Емелин Андрей Юрьевич

Подпись доцента кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ, доктора медицинских наук профессора Емелина А.Ю. заверяю:

Начальник отдела (организации научной работы
и подготовки научно-педагогических кадров)
кандидат медицинских наук доцент



Овчинников Дмитрий Валерьевич

23 05 2025 г.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ
Почтовый адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6,
лит. Ж.

Телефон: +7 (812) 667-71-18

Веб-сайт: <http://www.vmeda.mil.ru>

e-mail: vmeda-nio@mil.ru