

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Меркулова Юрия Александровича на диссертационную работу Дрозд Оксаны Александровны «Изменение клинических и иммунологических характеристик у больных с генерализованной формой миастении на фоне применения плазмафереза и озонотерапии» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11- нервные болезни.

Актуальность избранной темы

Миастения – тяжелое заболевание, которое клинически проявляется в виде мышечной слабости и патологической утомляемости, сопровождается образованием антител (АТ), направленных к различным антигенным мишеням периферического нейромоторного аппарата, а также приводит к инвалидизации пациентов и частым летальным исходам, что определяет высокую актуальность поиска патогенетически обоснованных методов лечения этой патологии. Актуальность изучения этой нервно-мышечной патологии определяется тем, что в последнее время отмечается тенденция к увеличению заболеваемости миастенией.

По данным научной литературы известно, что основным повреждаемым звеном при миастении является ацетилхолиновый рецептор (АХР) постсинаптической мембраны нервно-мышечного соединения. В результате последних проведенных исследований появились данные о том, что границей ожидаемого клинического улучшения является уменьшение содержания аутоантител более чем на 20%, а снижение уровня АТ на 50% и более, сопровождается в большинстве случаев отчетливым положительным клиническим эффектом.

Эффективным направлением в лечении миастении является эфферентная терапия, в частности гемосорбция и плазмаферез. По данным литературы, эти методы лечения приводят к снижению титра АТ. Поиск

дополнительных методов лечения остается актуальным в настоящее время, в связи с тем, что период улучшения состояния больных после проведенного лечения относительно недолгий и колеблется от 2 недель до 2–3 месяцев.

К таким методам лечения можно отнести применение озонотерапии. Это один из немедикаментозных методов лечения, использующийся в различных областях медицины: терапии, хирургии, акушерстве и гинекологии, дерматологии, косметологии, стоматологии, неврологии, гастроэнтерологии и других. Озон оказывает иммуномодулирующее и детоксикационное действие, способствуя нормализации показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, эндокринных функций, улучшает трофические процессы в органах и тканях.

Имеющиеся в литературе результаты эффективности различных видов патогенетического лечения являются неоднозначными, так как улучшение клинической картины заболевания может наступить как на фоне неизмененного уровня аутоантител, так и при увеличении их концентрации. При этом клиническое ухудшение может также сопровождаться различными вариантами изменения уровня АТ к АХР, в том числе его снижением.

В этой связи актуальной клинической задачей настоящего исследования явилось сопоставление клинического эффекта методов эфферентной терапии и изменения концентрации АТ к АХР в сыворотке крови больных миастенией. Это обстоятельство в свою очередь позволяет обсудить роль аутоантител в патогенезе болезни.

Диссертационное исследование О.А. Дрозд является актуальной и практически значимой работой, которое позволит улучшить качество оказания медицинской помощи и уровень жизни больным миастенией.

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

Диссертационная работа О.А. Дрозд представляет собой самостоятельное научное исследование, выполненное в соответствии с современными требованиями. В процессе выполнения работы автор изучил широкий диапазон литературных данных, посвященных проблеме диагностики и лечения миастении. Квалифицированный анализ достаточно обширного литературного материала обеспечил высокую аргументированность научных результатов проведенного исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на фактических данных и наглядно продемонстрированы в таблицах и рисунках. Их обоснованность определяется высоким методическим уровнем работы, тщательным отбором пациентов и достаточным объемом материала исследования.

В диссертационной работе проведена грамотная статистическая обработка данных в соответствии с общепринятыми современными методами статистического анализа. Поэтому можно сделать вывод о том, что все полученные в работе результаты являются обоснованными.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и Рекомендаций

В диссертационной работе О.А. Дрозд детально рассмотрена группа пациентов с генерализованной формой миастении. Достоверность результатов исследования определяется достаточным объёмом клинического материала. В исследование было включено 60 пациентов (16 мужчин и 44 женщины) с генерализованной формой миастении в возрасте от 21 года до 83 лет. Также автором проведено детальное изучение клинической картины заболевания с оценкой неврологического статуса и лабораторных показателей.

В диссертационной работе О.А. Дрозд оценен клинический эффект плазмафереза и показано, что применение этого метода лечения приводит к снижению уровня АТ к АХР у всех включенных в исследование пациентов. Применение методов плазмафереза и озонотерапии приводит к клиническому улучшению, подтверждаемому изменением количественной оценки двигательных расстройств по QMGs и тяжести миастении по MGFA у 82 и 59% больных соответственно, а также снижением концентрации антител к ацетилхолиновым рецепторам у всех больных после проведения плазмафереза и у 53% больных после озонотерапии.

Научная новизна диссертационного исследования О.А. Дрозд заключается также в том, что для лечения миастении впервые автором был предложен метод применения озонотерапии в виде 10 процедур внутривенного капельного введения. В данной работе было показано, что озонотерапия приводит к уменьшению концентрации АТ у 53% больных и клиническому улучшению – у 59%.

Полученные результаты исследования обработаны статистически с помощью современных компьютерных программ. Выводы диссертационного исследования полностью соответствуют цели и поставленным задачам, корректно обобщают полученные результаты научной работы с логично сформулированными научно-теоретическими и практическими положениями диссертации.

Современная методология исследования, достаточное количество обследованных пациентов, корректное применение статистических методов обработки позволяют считать результаты исследования достоверными.

Практическая значимость и рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Диссертационное исследование О.А. Дрозд имеет высокую научно-практическую значимость из-за перспективности внедрения полученных результатов в клиническую практику, что позволит дифференцированно

подходить к подбору медикаментозной терапии в лечении пациентов с миастенией.

Плазмаферез является методом, необходимым при подготовке больных к хирургическому лечению, а также перед началом глюкокортикоидной и иммуносупрессорной терапии. Наиболее целесообразно применение плазмафереза при угрозе развития смешанного криза. Плазмаферез может быть использован при стационарном течении миастении в период эксацербации болезни.

Применение озонотерапии наиболее оправдано у пациентов с легкими формами миастении до начала глюкокортикоидной терапии и в период подготовки к хирургическому лечению, у больных миастенией средней тяжести со стационарным течением для возможности уменьшения дозы глюкокортикоидных и иммуносупрессорных препаратов, а также снижения побочных эффектов последних. В результате проведенных исследований рекомендуется проводить курс озонотерапии в виде внутривенных капельных инъекций, состоящий из 10 ежедневных процедур.

Оценка содержания диссертационной работы

Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения, а также выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего ссылки на 83 отечественных и 153 зарубежных источников. Работа содержит 22 таблицы и 39 рисунков.

Во введении автором обоснована актуальность темы, сформулирована цель и поставлены основные задачи исследования. Четко представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, а также основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава содержит обзор литературы, который отражает современные представления о проблемах диагностики и лечения миастении в

России. Представленный обзор литературы имеет достаточный объем и подчеркивает осведомленность автора по различным направлениям исследуемой проблемы.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» представлена характеристика пациентов, включенных в исследование, описаны клинические, фармакологические и иммунологические методы исследования, изложены методы лечения и описание методов статистического анализа.

В третьей главе подробно описывается клиническая характеристика обследованных больных миастенией.

В четвертой, пятой и шестой главах описано изучение клинической эффективности плазмафереза, озono-кислородной терапии и совместного их применения.

В седьмой главе представлен подробный анализ динамики уровня антител к ацетилхолиновым рецепторам на фоне вышеперечисленных методов эфферентной терапии.

В обсуждении полученных результатов кратко и четко изложены основные результаты проведенной работы, а также показано их сравнение с данными современной литературы.

Работа охватывает все аспекты изучаемой проблемы, свидетельствует о глубоком профессиональном знании автором анализируемой проблемы и полном овладении методологией научного исследования.

Выводы и практические рекомендации в диссертационной работе обоснованы, аргументированы и вытекают из данных исследования, соответствуют целям и задачам.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ: из них 2 статьи в периодических изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной

комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

**Соответствие изложения автореферата основным положениям
диссертации**

Автореферат полностью отражает основные положения и содержание диссертации, выводы и практические рекомендации.

Замечаний по диссертационной работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Дрозд Оксаны Александровны на тему «Изменение клинических и иммунологических характеристик у больных с генерализованной формой миастении на фоне применения плазмафереза и озонотерапии», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Александра Георгиевича Санадзе, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи по эффективности лечения пациентов с генерализованной формой миастении, что имеет существенное значение для возможности выбора патогенетически подходящего метода терапии, а также поддержания качественного уровня жизни пациентов с данной патологией.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Дрозд Оксаны Александровны «Изменение клинических и иммунологических характеристик у больных с генерализованной формой миастении на фоне применения плазмафереза и озонотерапии» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ

№335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., №1024 от 28.08.2017 г.), а сам автор достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11- нервные болезни.

Официальный оппонент:

Д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

д.м.н. (14.00.16; 14.00.13)

Меркулов Юрий Александрович

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Адрес: 125315, Москва, ул Балтийская, д.8.

Телефон: 89104181220, +7-499-151-1756.

E-mail: 4181220@gmail.com.

Подпись д.м.н. Меркулова Ю.А. заверяю.

Ученый секретарь
ФГБНУ «НИИОПП»
к.м.н.



Л.Н.Скуратовская

28.02.2020