

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства  
здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)**

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской работе  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет)

Кандидат медицинских наук, доцент  
Бутнaru Денис Викторович

«» \_\_\_\_\_ 2020 г.

**ОТЗЫВ**

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации Дрозд Оксаны Александровны на тему «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 темы исследования**

В последние годы отмечается тенденция к увеличению заболеваемости миастенией, а также сочетание ее с другими, не только аутоиммунными, заболеваниями. Миастения – тяжелое аутоиммунное заболевание, которое клинически проявляется мышечной слабостью и патологической утомляемостью. Известно, что при миастении образуются антитела (АТ), направленные к различным антигенным мишеням периферического нейромоторного аппарата. По данным научной литературы отмечается несомненный прогресс в понимании механизмов развития миастении, совершенствование методов ее диагностики и лечения, несмотря на рост частоты заболевания в настоящее время. Результаты исследований практически доказали, что миастения является патогенетически неоднородным заболеванием. Основным повреждаемым звеном при миастении является ацетилхолиновый рецептор (АХР) постсинаптической

мембраны нервно-мышечного соединения. Увеличение уровня аутоантител к АХР выявляется у большинства пациентов с генерализованной формой заболевания и составляет почти 85% всех случаев. Однако большое количество проведенных исследований показывает, что корреляция между концентрацией АТ к АХР и тяжестью клинической картины у пациентов с миастенией отсутствует.

Так как миастения является аутоиммунным заболеванием, продолжается поиск новых методов лечения, воздействующих на иммунные механизмы, главным образом – на концентрацию АТ. Описанные в научной 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.

### **Связь темы диссертации с планом научных исследований**

Диссертационная работа О.А. Дрозд выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Полученные автором результаты, сформулированные в диссертации выводы и практические рекомендации, несомненно, характеризуются новизной и представляют значительный интерес.

В диссертационной работе О.А. Дрозд был оценен клинический эффект плазмафереза и впервые показано, что применение этого метода лечения приводит к снижению уровня АТ к АХР у всех включенных в исследование пациентов, тогда как клиническое улучшение состояния отмечается только у 82% больных. Применение метода озонотерапии также приводит к клиническому улучшению у 59% больных миастенией, подтверждаемому изменением количественной оценки двигательных расстройств по QMGS и тяжести миастении по MGFA. При этом клинический эффект методов эфферентной терапии подтверждается снижением концентрации антител к ацетилхолиновым рецепторам у всех больных после проведения плазмафереза и у 53% больных после озонотерапии.

Автором для лечения миастении впервые предложен метод озонотерапии в виде 10 процедур внутривенного капельного введения. В результате проведенных исследований было показано, что озонотерапия приводит к уменьшению концентрации АТ у 53% больных и клиническому улучшению – у 59%.

В диссертационной работе О.А. Дрозд было проведено важное сопоставление показателей групп больных миастенией, у которых клиническое улучшение состояния на фоне эфферентной терапии сопровождалось разнонаправленными изменениями концентрации АТ к АХР. В результате полученных данных, значимым результатом было то, что достоверного различия между ними не выявлено.

Важный акцент в работе автором сделан на том, что отсутствие корреляции между клиническим эффектом и степенью снижения концентрации антител к ацетилхолиновым рецепторам на фоне проведенного лечения свидетельствует об активации дополнительных компенсаторных механизмов оптимизации нервно-мышечного проведения.

**Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием информативных методов исследования. Высокая степень достоверности результатов работы обеспечивается современными методами статистической обработки, всесторонним охватом отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, достаточным объемом выборки. Выводы и практические рекомендации аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам.

### **Значимость результатов исследования для науки и клинической практики**

В результате проведенного исследования были получены данные, которые показали, что у 10% больных клиническое улучшение не сопровождалось значимым уменьшением концентрации АТ, а у 9% пациентов она даже увеличилась. В этой связи возникает вопрос о значимости аутоантител к АХР в патогенетических механизмах формирования двигательных расстройств у больных миастенией.

Особую важность имеют разработанные в ходе исследования практические рекомендации по применению озono-кислородной смеси у больных миастенией в дозе 2000 мкг в 200 мл физиологического раствора в виде 10 внутривенных капельных введений.

Важным аспектом является также то, что на основании полученных результатов определено место озонотерапии в комплексном патогенетическом лечении миастении. Применение озono-кислородной смеси в виде монотерапии целесообразно у больных с легкими формами миастении (2А, 2В) до начала лечения глюкокортикоидными препаратами, при миастении средней тяжести со стационарным течением (3А, 3В), у пациентов с выраженными побочными эффектами при длительном применении глюкокортикоидных и иммуносупрессорных препаратов.

## **Личный вклад автора**

Автор лично участвовал в выборе темы научного исследования, его планировании, разработке цели и задач, а также в обосновании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельной работой автора является анализ современных литературных источников. Диссертантом также проводился сбор анамнеза, изучение клинической картины заболевания, проведение прозериновой пробы для объективной оценки обратимости блока нервно-мышечной передачи, оценка неврологического статуса с использованием 5-балльной шкалы MRC, Международной клинической классификации (MGFA) и количественной шкалы оценки тяжести клинических проявлений миастении (QMGS), изучение и анализ лабораторных показателей, а также проведение пациентам озонотерапии. Самостоятельно проведен статистический анализ полученных данных.

## **Рекомендации по дальнейшему использованию результатов и выводов**

Результаты исследования, выводы и практические рекомендации диссертации могут быть использованы в практической деятельности неврологических отделений для больных с миастенией. Материалы исследования могут быть включены в учебный процесс при проведении семинаров и чтении лекций студентам, клиническим ординаторам и практическим врачам по соответствующим разделам неврологии.

Результаты диссертационной работы доложены на конференциях кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедры неврологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, а также внедрены в работу МБУЗ КДЦ «Здоровье», МБУЗ «Городская больница №8» г. Ростова-на-Дону.

## **Общая характеристика диссертации**

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. Диссертация написана грамотным научным языком и оформлена в соответствии с существующими требованиями.

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.

Выводы в диссертационной работе обоснованы, аргументированы и соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Практические рекомендации логически вытекают из материалов работы.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, отражает ее основные положения, результаты и выводы.

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.

Принципиальных замечаний к содержанию работы и ее оформлению нет.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Дрозд Оксаны Александровны «Изменение клинических и иммунологических характеристик у больных с генерализованной формой миастении на фоне применения плазмафереза и озонотерапии», выполненная под руководством д.м.н., профессора Санадзе Александра Георгиевича, 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 тактике лечения пациентов с генерализованной формой миастении, что имеет существенное значение для возможности оказания квалифицированной помощи больным с

