

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного деятеля науки Республики Беларусь, главного научного сотрудника лаборатории клинической патофизиологии нервной системы государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Нечипуренко Наталии Ивановны на диссертацию Галиевской Ольги Васильевны «Субклинические дыхательные нарушения у пациентов с миастенией гравис: диагностика и лечение», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 — нервные болезни, отрасль — медицинские науки

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Диссертационная работа Галиевской Ольги Васильевны посвящена изучению вопросов диагностики и лечения субклинических дыхательных нарушений у пациентов с миастенией гравис (МГ), основанными на установлении особенностей функции внешнего дыхания, ряда параметров ночного сна и дыхания во сне, УЗИ-показателей респираторных мышц у данных пациентов. Работа направлена на повышение оказания медицинской помощи пациентам с МГ и полностью соответствует заявленной специальности 14.01.11 – нервные болезни, отрасли – медицинские науки. Это подтверждается целью и задачами исследования, полученными результатами, выносимыми на защиту положениями и соответствующими выводами.

Актуальность темы диссертации

Миастения гравис является наиболее распространенным заболеванием среди нервно-мышечной патологии – 1,5-17,9 человек на 100.000 взрослого населения, в настоящее время в мире отмечается рост заболеваемости и распространенности МГ. Благодаря современным диагностическим и терапевтическим возможностям смертность при этом заболевании достаточно низкая и составляет 0,89 на 1 млн чел. в год. Основной причиной смертности пациентов с МГ являются, как правило, дыхательные нарушения, которые встречаются у 30-40% пациентов с любой степенью тяжести генерализованной МГ. Однако распространенность и тяжесть дыхательных нарушений пациентов с МГ в Республике Беларусь до настоящего времени не изучены.

Наиболее грозным жизнеугрожающим осложнением МГ является миастенический криз – состояние, сопровождающееся выраженной

дыхательной недостаточностью и требующее проведения искусственной вентиляции легких, которое развивается у 15-30% пациентов и ассоциировано с повышенным риском летального исхода. Несмотря на это, диагностике и лечению пациентов с дыхательными нарушениями на ранних этапах уделяется недостаточное внимание, что связано с трудностью выявления респираторной дисфункции и отсутствием соответствующих жалоб у пациентов на начальных стадиях МГ. Это повышает риск развития серьезных осложнений со стороны респираторной системы. Ранняя диагностика и адекватная терапия дыхательных нарушений с применением лечебной гимнастики и неинвазивной вентиляции легких позволяют избежать тяжелых осложнений и отсрочить летальный исход.

В связи с вышеперечисленным изучение частоты респираторной дисфункции, своевременная диагностика субклинических дыхательных нарушений, а также подбор необходимых лечебных мер по коррекции нарушений дыхания у пациентов с МГ относятся к актуальным задачам современной неврологии.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации и научных положениях, выносимых на защиту

Основные результаты диссертационного исследования Галиевской О.В. являются впервые установленными. Оригинальность полученных результатов обоснована сравнительным анализом авторских данных и материалов других исследователей, опубликованных в соответствующих научных трудах.

Научная новизна полученных результатов и защищаемых положений обусловлена тем, что оригинальные исследования подобной направленности в Республике Беларусь ранее не проводились.

Впервые в РБ установлена частота субклинических дыхательных нарушений у 62,1% пациентов с МГ в виде снижения жизненной емкости легких (ЖЕЛ), вероятность снижения которой в 6,8 раза выше по сравнению с пациентами группы контроля. С помощью ROC-анализа установлен маркер и пороговое ЖЕЛ при субклинических нарушениях дыхания по результатам спирометрии.

По данным полисомнографии выявлены нарушения дыхания во сне у 55,6% амбулаторных пациентов с МГ. Получены оригинальные данные по оценке респираторных индексов и средней сатурации артериальной крови кислородом.

Разработана новая методика УЗИ респираторных мышц у пациентов с МГ и установлены ультразвуковые маркеры субклинических дыхательных нарушений у пациентов с МГ по высоте межреберных промежутков с двух

сторон при спокойном и глубоком дыхании.

Разработан новый метод медицинской реабилитации пациентов с дыхательными нарушениями при нервно-мышечных болезнях (инструкция по применению, утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 08.12.2021 № 140-1121).

Доказана результативность и безопасность дозированной контролируемой физической нагрузки на функцию дыхательной системы у пациентов с МГ без клинических признаков нарушений дыхания с увеличением уровня ЖЕЛ и резервного объема вдоха. Показана хорошая переносимость и отсутствие отрицательного влияния физических упражнений на общее самочувствие и уровень усталости пациентов.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором выполнено клиническое открытое одноцентровое проспективное сравнительное контролируемое исследование, в которое были включены 178 пациентов с МГ (в том числе 35 пациентов с МГ вошло в группу сравнения) и 182 пациента контрольной группы. Применялись следующие современные инструментальные методы исследования: спирометрия, портативная полиграфия, полисомнография, УЗИ диафрагмы и межреберных мышц.

Статистический анализ проведен с использованием программ Statistica 10.0, Microsoft Excel 2010, MedCalc 19.6. Применяли непараметрические методы статистического анализа с оценкой значимости различий количественных признаков в независимых группах с использованием критериев Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса; для парных выборок применяли критерий Вилкоксона. Сравнительный анализ качественных признаков выполняли с расчетом хи-квадрата. Оценка связи между количественными переменными проводилась с применением коэффициента корреляции Спирмена. Диагностическую эффективность респираторных тестов оценивали с помощью построения характеристических кривых по ROC-анализу. Для получения репрезентативных данных использовался метод планирования объема выборки на уровне значимости 0,05, при мощности критерия 80%.

Полученные О.В. Галиевской результаты логически обоснованы и в полной мере отражают решение цели и всех сформулированных задач. Достоверность выводов обеспечивается выбором адекватных методов исследования и репрезентативной выборкой.

В итоге, сформулированные положения, выносимые на защиту, выводы

и рекомендации, представленные в диссертации, полностью обоснованны и логически вытекают из материалов работы.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Научная значимость исследования обусловлена существенным вкладом в алгоритм ведения пациентов с МГ с дыхательными нарушениями, что позволяет диагностировать и купировать респираторную дисфункцию на самых ранних этапах ее развития.

При выполнении исследования автором были установлены уменьшение ЖЕЛ у 62,1% пациентов с МГ без клинических признаков дыхательных нарушений и вероятность снижения у них ЖЕЛ в 6,8 раза выше по сравнению с группой контроля. Определен маркер субклинической дыхательной дисфункции с пороговым уровнем ЖЕЛ 78% и меньше.

Получены новые данные по оценке ряда параметров эффективности ночного сна, свидетельствующие о ее снижении у пациентов с МГ относительно группы контроля.

Разработана новая методика УЗИ респираторных мышц и установлены маркеры субклинических дыхательных нарушений по величине межреберных промежутков с двух сторон при спокойном и глубоком дыхании, имеющие не только научное, но и несомненное практическое значение.

Доказано позитивное влияние персонально подобранной физической нагрузки на состояние респираторной мускулатуры у пациентов с МГ, позволившей достичь увеличения уровня ЖЕЛ и резервного объема вдоха. Установлена клиническая эффективность, безопасность, хорошая переносимость разработанного комплекса физических упражнений.

По результатам исследования разработан и внедрен метод медицинской реабилитации пациентов с дыхательными нарушениями при нервно-мышечных болезнях (НМБ), изложенный в инструкции по применению, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Исходя из вышеизложенного следует, что результаты исследования имеют существенную практическую значимость.

Экономическая и социальная значимость результатов диссертации обусловлена сокращением расходов на лечение респираторных осложнений, сокращением частоты и длительности стационарного лечения, повышением качества жизни пациентов с дыхательными нарушениями.

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в области неврологии и реабилитации, а также в учебном процессе для

последипломного обучения врачей-неврологов.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 30 научных работ, в числе которых 1 книга, 17 статей, из них в странах СНГ – 3 (12,21 авторских листа), 11 материалов конференций, съездов, конгрессов, тезисов докладов (общим объемом 1,01 авторских листа), из них в дальнем зарубежье – 5, в странах СНГ – 4. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена 1 инструкция по применению (№ 140-1121 от 08.12.2021).

В опубликованных трудах в полной мере нашли отражение ключевые результаты диссертационного исследования, соответствующие его цели и задачам.

Результаты исследования широко представлены на республиканских и международных научных конференциях.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Оформление диссертации и рукописи автореферата, подготовленного по ее материалам, в полной мере соответствуют требованиям ВАК Республики Беларусь, изложенным в «Инструкции о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме диссертации», утвержденной Постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 28.02.2014 № 3 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 22.08.2022 № 5).

Диссертация изложена на 176 страницах печатного текста, содержит 18 таблиц (6,5 страниц), 25 рисунков (11,5 страниц), построена традиционно и состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, списка использованных источников (18 страниц), который включает библиографический список (164 научные работы) и список публикаций соискателя ученой степени (30 научных работ), 9 приложений (51 страница).

В аналитическом обзоре литературы содержатся эпидемиологические данные, сведения о диагностике и современных методах лечения МГ, распространенности дыхательных нарушений, представлен механизм развития дыхательных нарушений, приведены актуальные возможности диагностики и коррекции функции дыхания. Аналитический обзор литературы завершён логичными выводами с перечислением ряда

нерешенных вопросов.

В главе «Материалы и методы» приведена характеристика изучаемых групп, критерии включения и исключения, дизайн исследования, подробное описание используемых шкал и опросников, методов диагностики и немедикаментозного лечения пациентов с МГ.

Использованные автором анкетные и инструментальные методы являются информативными и позволили полностью реализовать цель и задачи диссертации. Применены современные статистические методы обработки полученных данных, выполненной очень грамотно и тщательно, что наряду с проведенным планированием объема выборки для различных групп позволило сделать вполне обоснованные выводы. Главы собственных исследований заключены четкими выводами. В заключении представлены основные научные результаты диссертации и рекомендации по практическому применению полученных результатов целиком отражающие цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту.

Замечания и вопросы по диссертации

1. С целью получения репрезентативных данных Вами были проведены пилотные исследования с последующим определением объема выборки основных групп. В основном, все методы вычисления направлены на работу с параметрическими данными с необходимым определением генеральной совокупности по изучаемому параметру и t-критерию Стьюдента. В какой степени правомерны эти вычисления для непараметрических данных?

2. В перечне сокращений (стр. 5) определен рН как водородный показатель. В научной литературе чаще всего встречается определение рН как отрицательного логарифма концентрации водородных ионов.

3. На стр.50,51 одинаково пронумерованы рис. 2.3.5.2 и 2.3.5.3.

4. Название гл.5 отражает лишь немедикаментозные методы лечения дыхательных нарушений при МГ, хотя глава включает в себя оценку уровня усталости и качества жизни этих пациентов.

5. Отсутствует таблица по всем показателям КОС у различных групп пациентов с МГ и в контрольной группе.

6. Не совсем ясен, изложенный в диссертации, механизм позитивного влияния метода физической реабилитации на функциональное состояние дыхательных мышц у пациентов с МГ.

7. Имеются немногочисленные опечатки.

Перечисленные замечания не принципиальны и не умаляют достоинства работы.

Рукопись автореферата соответствует содержанию диссертации,

основным ее результатам и положениям, выносимым на защиту.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Детальное рассмотрение основных разделов диссертации и автореферата с учетом объема выполненных исследований, полученных результатов, достижения поставленной цели и реализации сформулированных задач позволяет считать, что научная квалификация Галиевской О.В. соответствует ученой степени кандидата медицинских наук, на которую она претендует.

Научный вклад соискателя в решение научной задачи с оценкой его значимости

Диссертационное исследование Галиевской О.В. актуально, содержит научно обоснованные результаты, имеющие важную теоретическую, практическую, а также социально-экономическую значимость. Использование новых данных, полученных в исследовании, позволит обобщить характер субклинических дыхательных нарушений и улучшить лечение пациентов с МГ, что в целом будет способствовать повышению эффективности оказываемой медицинской помощи этим пациентам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Галиевской О.В. «Субклинические дыхательные нарушения у пациентов с миастенией гравис: диагностика и лечение», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 — нервные болезни, является завершенной самостоятельной квалификационной научной работой. По актуальности, новизне и научно-практической значимости соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям, изложенным в пунктах 19, 20 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий» в Республике Беларусь, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 № 190), а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 — нервные болезни за следующие научно обоснованные результаты:

1. Впервые установленную в Республике Беларусь частоту субклинических дыхательных нарушений со снижением ЖЕЛ у 62,1% пациентов с МГ и повышение вероятности снижения ЖЕЛ в 6,8 раза по сравнению с пациентами группы контроля.
2. Определение частоты дисфункции дыхания во время ночного сна у 55,6% амбулаторных пациентов с МГ на основании результатов полисомнографического исследования, установление снижения эффективности сна и нарушений параметров ночного сна с повышением основных респираторных индексов и снижением уровня сатурации артериальной крови кислородом.
3. Разработанную новую методику УЗИ дыхательных мышц с определением их ультразвуковых параметров и установлением маркеров субклинических дыхательных нарушений у пациентов с МГ с учетом уровня ЖЕЛ и величины межреберных промежутков при спокойном и глубоком дыхании с двух сторон.
4. Разработанный метод реабилитации пациентов с дыхательными нарушениями при НМБ (инструкции по применению № 140-1121 утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 08.12.2021);
5. Установленную эффективность и безопасность лечебной гимнастики как способа немедикаментозного лечения субклинических дыхательных нарушений у пациентов с МГ с хорошей переносимостью индивидуально подобранной дозированной физической нагрузки на общее состояние пациентов.

Официальный оппонент:

главный научный сотрудник
лаборатории клинической
патофизиологии нервной системы
государственного учреждения
«Республиканский научно-
практический центр неврологии и
нейрохирургии», доктор
медицинских наук, профессор,
Заслуженный деятель науки
Республики Беларусь



Н.И. Нечипуренко



*Горюхова Н.В. Нечипуренко заверил
Специально по поручению
Д. В. Ч. Вязовича*