

Отзыв официального оппонента

Зиновьевой Ольги Евгеньевны, доктора медицинских наук, профессора кафедры нервных болезней и нейрохирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), на диссертационную работу: «Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия: отдаленный катамнез, факторы прогноза неблагоприятного течения, клинико-нейрофизиологическая диссоциация» **Мельник Евгении Александровны**, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.24 – Неврология, 3.3.3 – Патологическая физиология

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационное исследование Мельник Евгении Александровны посвящено самой распространенной хронической дизиммунной полинейропатии – хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП), которая имеет высокую медико-социальную значимость: болеют преимущественно лица трудоспособного возраста (40-60 лет), часто болезнь приводит к временному или перманентному неврологическому дефициту и инвалидизации. ХВДП в настоящее время относится к курабельным заболеваниям, однако большинство исследований в мире посвящено вопросу эффективности различных схем патогенетической терапии в первые годы болезни. Отсутствие достаточного количества опубликованных клинических, нейрофизиологических и ультразвуковых данных о многолетнем течении ХВДП (больше 5 лет), информации о качестве жизни пациентов после проведения курса патогенетической терапии, а также необходимость выявления предикторов неблагоприятного течения болезни стало обоснованием для проведения данного исследования. На сегодняшний день существуют электрофизиологические критерии диагностики ХВДП (EAN/PNS 2021), но до сих пор неясно: регрессируют ли электрофизиологические признаки, характерные для первично-демиелинизирующего процесса при наличии стойкой клинической ремиссии и отсутствии двигательного дефицита; какие патофизиологические механизмы обуславливают динамику периферического пареза при ХВДП, на какие ЭНМГ-параметры следует обращать внимание при мониторинге течения болезни.

Таким образом, вопросы своевременной диагностики ХВДП, назначения патогенетической терапии и оценки ее эффективности в долгосрочной перспективе являются весьма актуальными как с научной, так и с практической точки зрения.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе

Достоверность результатов и выводов диссертационной работы подтверждается высоким уровнем методологии исследования, обусловленным четко сформулированными целью и задачами, использованием широкого спектра современных методов клинической и инструментальной диагностики, достаточным количеством наблюдений (85 пациентов с орфанным заболеванием, из них 45 пациентов с катамнезом ХВДП больше 5 лет). Клиническое обследование включало оценку по международным функциональным шкалам (NIS, MRCss, INCAT, IRODS), качество жизни было оценено по специально разработанной для пациентов с хронической полинейропатией шкале CAP-PRI. В работе подробно изучены параметры электронейромиографического исследования моторных и сенсорных волокон нервов конечностей, ультразвуковые показатели периферических нервов. Все данные, представленные в работе, обработаны корректными методами статистического анализа, которые отвечают поставленным задачам. Положения, выносимые на защиту, и выводы логически следуют из полученных результатов и полностью соответствуют цели и задачам работы. Практические рекомендации сформулированы с учетом полученных в ходе исследования данных. Материалы диссертационного исследования представлены и обсуждены на всероссийских и международной конференциях, по теме диссертации опубликовано достаточное количество печатных работ.

Впервые проведен анализ клинико-anamnestических данных пациентов с ХВДП на сроках болезни больше 5 лет, которые сопоставлены с данными пациентов, болеющих меньше 5 лет. На основании этого выявлено, что течение ХВДП имеет благоприятный характер, большинство пациентов отвечали на терапию первой линии, лишь 24% пациентов с катамнезом больше 5 лет требовалось проведение патогенетической терапии второй линии. Впервые определены факторы неблагоприятного течения ХВДП, опираясь на которые возможно на начальных этапах заболевания прогнозировать характер течения болезни.

В работе впервые показано, что для ХВДП характерна клинико-нейрофизиологическая диссоциация, определены электрофизиологические феномены, ответственные за обратимость и стойкость двигательного дефекта, предикторы развития аксональной дегенерации. Выявлено, что при многолетнем течении заболевания признаки, характерные для демиелинизирующего процесса, в большинстве случаев не регрессируют, а патофизиологической основой уменьшения степени пареза у пациентов с ХВДП является относительное восстановление проводимости по периферическим нервам.

Ценность для науки и практики диссертационной работы

Ценность для науки: для ХВДП характерна клинико-нейрофизиологическая диссоциация, при многолетнем течении заболевания и развитии клинической ремиссии

нейрофизиологические и ультразвуковые признаки первично-демиелинизирующего процесса не регрессируют. В основе обратимости периферического пареза лежит такой электрофизиологический феномен, как темпоральная дисперсия, а в основе стойкого двигательного дефицита – аксональная дегенерация.

Практическая ценность работы: проведенное комплексное клинично-инструментальное обследование пациентов с ХВДП показало, что при своевременной диагностике и инициации терапии течение ХВДП является благоприятным, меньше половины пациентов нуждается в поддерживающей патогенетической терапии в отдаленном катамнезе. Прогнозируя течение болезни важно учитывать такие факторы как: возраст в дебюте, характер дебюта, степень тяжести неврологического дефицита и инвалидизации в дебюте, время постановки диагноза и инициации терапии, ответ на патогенетическую терапию первой линии. На качество жизни пациентов с ХВДП в большей степени оказывает влияние неврологический дефицит, степень инвалидизации и астения, при уменьшении выраженности которых возможно улучшить субъективную оценку пациентов результатов патогенетического лечения и реабилитации. Разработана русскоязычная версия специального опросника качества жизни для пациентов с хроническими полинейропатиями (CAP-PRI). ЭНМГ-исследование и ультразвуковое исследование периферических нервов возможно использовать для мониторинга течения ХВДП и ответа на патогенетическую терапию, но стоит учитывать, что в отдаленном катамнезе электрофизиологические признаки демиелинизации сохраняются у большинства пациентов (82,2% случаев), ультразвуковые – в половине случаев. При регистрации вторичной аксональной дегенерации необходимо рассмотреть вопрос о коррекции патогенетической терапии, переходе на вторую линию терапии.

Оценка содержания диссертации, её завершенность

Диссертация Мельник Евгении Александровны оформлена в традиционном стиле, изложена на 165 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав «материалы, методология и методы исследования», «результаты собственных исследований», обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель содержит 14 отечественных, 140 зарубежных источников, а также 7 публикаций автора, подготовленных по теме диссертации. Материал изложен последовательно и логично, стиль изложения диссертации хорошо воспринимается при чтении и анализе работы. Работа иллюстрирована 24 рисунками и 36 таблицами. Рисунки демонстративны, имеют необходимые обозначения и указатели для доступного восприятия материала. Таблицы содержательны, позволяют облегчить восприятие научного материала.

Во введении автор обосновал актуальность темы, представил четко сформулированные цели и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, показал научную новизну,

теоретическую и практическую значимость работы, описал методологию исследования, отметил личный вклад.

В первой главе представлен анализ литературных данных, раскрывающих современное состояние проблемы. Обзор литературы включает актуальное определение, классификация и диагностические критерии хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (EAN/PNS 2021). Представлена информация о вариантах патогенетической терапии первой и второй линии, используемой при ХВДП. Приведены данные об основных инструментах мониторинга течения ХВДП (функциональные шкалы, ЭНМГ, УЗИ нервов) и качества жизни пациентов с ХВДП. Изложены патофизиологические основы развития мышечной слабости при ХВДП. Уделено особое внимание противоречивости и неоднозначности имеющихся литературных данных по факторам прогноза течения ХВДП. Материал первой главы изложен последовательно, отражает накопленные на сегодняшний день знания об исследуемой проблеме и ставит ряд вопросы, которые предлагается раскрыть в ходе исследования.

Во второй главе «Материалы, методология и методы исследования» представлено описание методологии научной работы, дизайна исследования. Продемонстрирована общая характеристика, включенных в исследование пациентов с ХВДП (n=85). Подробно описаны использованные клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, этапы валидации опросника качества жизни CAP-PRI. Представлены методы статистической обработки полученных результатов. Используемые в работе методы соответствуют цели и задачам исследования.

Третья глава посвящена результатам работы. Отдельные разделы отражают клиническую характеристику пациентов с катамнезом ХВДП более 5 лет, факторы прогноза неблагоприятного течения ХВДП, данные электронейромиографического и ультразвукового исследования нервов у пациентов с катамнезом менее 5 лет и более, результаты клинико-нейрофизиологического сопоставления, поиска предикторов развития аксональной дегенерации, а также оценки факторов, влияющих на качество жизни пациентов с ХВДП.

Четвертая глава представляет собой обсуждение полученных результатов, проводится обобщение и анализ собственных результатов, их сопоставление с результатами ранее проведенных исследований, обосновывается подтверждение положений, выносимых на защиту.

В заключении диссертации сформулированы и структурированы выводы и практические рекомендации, которые в полной мере отражают суть полученных результатов, соответствуют цели и задачам исследования, подтверждают положения, вынесенные на защиту.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 5 статей – в научных рецензированных изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Мельник Евгении Александровны содержит обоснование актуальности темы, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, описание методологии и методов исследования, основные результаты исследования, выводы и практических рекомендации, которые соответствует основным положениям диссертации.

Замечания

Принципиальных замечаний к содержанию диссертационной работы Мельник Евгении Александровны и ее оформлению нет.

В ходе изучения диссертации возникли вопросы, носящие уточняющий характер и не снижающие научную и практическую ценность работы:

1. Какую патогенетическую терапию получали пациенты с дебютом ХВДП на фоне СД?
2. Какова природа симптома утомляемости при ХВДП?
3. По вашим данным, встречаются ли случаи ХВДП, когда возможно наблюдение пациентов в динамике без проведения патогенетической терапии?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Мельник Евгении Александровны на тему «Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия: отдаленный катамнез, факторы прогноза неблагоприятного течения, клинико-нейрофизиологическая диссоциация», выполненная под руководством д.м.н. Гнедовской Елены Владимировны и члена-корреспондента РАН, д.м.н., профессора Супоневой Натальи Александровны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.24 – Неврология и 3.3.3 – Патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной и практической задачи комплексной клинико-инструментальной оценки состояния пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии при многолетнем течении заболевания с определением неблагоприятных прогностических факторов и потребности в продолжении и коррекции патогенетической терапии. Результаты диссертационного исследования имеют важное практическое и теоретическое значение для клинической неврологии.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Мельник Евгении Александровны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №1168 от 01.10.2018 г., №426 от 20.03.2021, №1539 от 11.09.2021), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор Мельник Евгения Александровна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.24. Неврология, 3.3.3. Патологическая физиология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
Доктор медицинских наук, профессор
(шифр специальности: 3.1.24. Неврология)

Зиновьева О. Е.

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных

Зиновьева О. Е.

Подпись профессора кафедры нервных болезней и нейрохирургии
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
д.м.н. О.Е. Зиновьевой

«ЗАВЕРЯЮ»:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
д.м.н., профессор

«24» _____ скресенская Ольга Николаевна

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Почтовый адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, улица Трубецкая, дом 8

Телефон: +7(495) 609-14-00

Веб-сайт: [https:// www.sechenov.ru](https://www.sechenov.ru)

E-mail: rectorat@sechenov.ru