

## **Отзыв официального оппонента**

**Никитина Сергей Сергеевича**, профессора, доктора медицинских наук, заведующего кафедры генетики неврологических болезней Института высшего дополнительного профессионального образования ФГБНУ "Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова", на диссертационную работу: «Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия: отдаленный катамнез, факторы прогноза неблагоприятного течения, клиничко-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 актуальной проблеме аутоиммунной неврологии – определению факторов прогноза неблагоприятного течения хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП), а также оценке клиничко-нейрофизиологической картины при многолетнем течении болезни. Не менее важным аспектом работы явилось определение патофизиологических механизмов изменения нейрофизиологических параметров, приводящих к развитию периферического пареза и формированию клиничко-нейрофизиологической диссоциации при ХВДП. Известно, что существует связь между амплитудой дистального моторного ответа и слабостью в соответствующих сегментах иннервации нервом, но на фоне патогенетической терапии у пациентов уменьшается степень выраженности пареза, что говорит об обратимости изменений и взаимосвязи мышечной слабости с признаками демиелинизации моторных нервов, а не, например, поражением аксона. С целью исследования этого актуального вопроса в работе проведено клиничко-нейрофизиологическое сопоставление у пациентов с наличием пареза в верхних конечностях и без него. Помимо этого, проведенное исследование отвечает на не менее актуальный вопрос: являются ли патофизиологические механизмы болезни стойкими, сохраняются ли электрофизиологические признаки демиелинизации в отдаленном катамнезе болезни при достижении клинической ремиссии.

Значимым аспектом работы явилось определение критериев аксональной дегенерации, проведено сравнение пациентов с наличием аксональной дегенерации и без неё, оценена связь аксональной дегенерации со степенью инвалидизации, определены предикторы развития аксональной дегенерации.

### **Достоверность и новизна результатов работы**

Достоверность результатов и выводов диссертационной работы подтверждается обоснованным и чётким формулированием целей и задач, достаточным объёмом выборки

пациентов, учитывая, что ХВДП входит в Перечень редких (орфанных) болезней, а также применением современных методов клинической и инструментальной диагностики, согласно последним критериям EAN/PNS 2021. Данные, представленные в работе, обработаны адекватными методами статистического анализа, соответствующие поставленным задачам. Выводы, практические рекомендации основаны на полученных данных, логически следуют из представленных результатов и полностью соответствуют целям и задачам работы. Материалы диссертационного исследования представлены на многих конференциях, по теме диссертации опубликовано достаточное количество печатных работ.

Автором впервые проведено комплексное клиничко-нейрофизиологическое обследование пациентов на сроках болезни больше 5 лет, ультразвуковое исследование дополнило общую картину состояния периферических нервов при многолетнем течении ХВДП.

Впервые выявлено, что вероятность развития благоприятного течения ХВДП увеличивается при наличии в дебюте болезни таких факторов как: остро-подострый темп нарастания симптомов ( $< 8$  недель), установление диагноза и начало патогенетической терапии лечения на сроках  $\leq 3,5$  месяцев, молодой возраста пациента, а также выраженная тяжесть неврологического дефицита в дебюте, оцененная по функциональным шкалам NIS и MRC.

Впервые выделены основные электродиагностические параметры, ответственные за развитие и стойкость периферического пареза при ХВДП, а также за наличие клиничко-нейрофизиологической диссоциации. Определены предикторы развития вторичной аксональной дегенерации моторных нервов при ХВДП.

Впервые использована специально разработанная русскоязычная версия опросника оценки качества жизни для пациентов с приобретёнными полинейропатиями (CAP-PRJ).

### **Ценность для науки и практики диссертационной работы**

Теоретическое значение работы состоит в том, что впервые на основании проведения клиничко-нейрофизиологических сопоставлений показано, что снижение амплитуды дистального моторного ответа связано с увеличением продолжительности негативной фазы дистального моторного ответа, обусловленной темпоральной дисперсией. Темпоральная дисперсия моторного ответа при нейрофизиологическом исследовании является патофизиологическим механизмом, лежащим в основе клиничко-нейрофизиологической диссоциации и обратимости моторных симптомов при ХВДП. О наличии патофизиологических механизмов ХВДП, выходящих за рамки повреждения миелиновой

оболочки периферических нервов, свидетельствует развитие аксональной дегенерации (40%), которая обуславливает стойкий двигательный дефицит.

Практическое значение работы: показано наличие у пациентов с ХВДП в отдаленном анамнезе благоприятного течения болезни при проведении патогенетической терапии (34% пациентов находятся в стойкой клинической ремиссии). Независимо от исходной тяжести состояния пациента необходимо введение патогенетической терапии первой линии (90% пациентов отвечают на патогенетическую терапию первой линии, 53% пациентов в анамнезе больше 5 лет нуждается в медикаментозном поддержании ремиссии). Определение факторов неблагоприятного течения ХВДП позволит вовремя выявлять кандидатов на патогенетическую терапию второй линии.

Продemonстрировано, что несмотря на улучшение клинического состояния пациента, уменьшении или регрессе пареза, в отдаленном анамнезе сохраняются электрофизиологические (82,2%) и ультразвуковые (50%) признаки, свидетельствующие о наличии первично-демиелинизирующего процесса. Это позволит клиницисту при выборе тактики лечения ХВДП опираться на клиническую картину и оценку по функциональным шкалам в динамике, нежели на ЭНМГ и УЗИ данные.

Проведение ЭНМГ-исследования в динамике необходимо для оценки обратимости процессов демиелинизации по такому электрофизиологическому феномену, как темпоральная дисперсия моторного ответа, а также для своевременного выявления аксональной дегенерации. Определение предикторов аксональной дегенерации позволит как можно раньше рассмотреть вопрос о коррекции патогенетической терапии.

### **Оценка содержания диссертации, её завершенность**

Диссертация изложена на 165 страницах машинописного текста, содержит 36 таблиц и 24 рисунка. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных лиц, материалов и методов исследования, собственных результатов исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 14 отечественных источников, 140 зарубежных источников и 7 публикаций автора, подготовленных по теме диссертации.

Во введении автором отражена актуальность проблемы, определены цель научной работы и задачи, поставленные для достижения цели исследования.

В литературном обзоре содержатся основные современные представления о хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (клинические и электрофизиологические диагностические критерии, основные аспекты патогенетической терапии, определение статуса активности болезни). Рассмотрены основные функциональные

шкалы и инструментальные методы (ЭНМГ, УЗИ нервов) диагностики ХВДП, а также их роль в мониторинге течения болезни. Отражены основные патофизиологические аспекты развития периферического пареза при ХВДП. Представленный обзор литературы имеет достаточный объем и подчеркивает осведомленность автора по различным направлениям темы исследования, а также свидетельствует о высокой эрудированности автора в изучаемых им вопросах.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования. Представлена общая характеристика больных с ХВДП ( $n = 85$ ). Даны критерии включения/невключения в исследование. Изложен перечень использованных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, описан объем проведения ЭНМГ и УЗИ исследований, этапы проведения валидационного исследования опросника качества жизни CAP-PRI. Описаны методики статистической обработки полученных результатов. Используемые в работе методы вполне соответствуют цели и задачам исследования.

Третья глава посвящена детальной оценке результатов собственных исследований. Материал адекватно дополнен таблицами и иллюстрациями. Отдельные разделы отражают характер течения болезни в отдаленном анамнезе ХВДП, качество жизни пациентов, представлены данные электрофизиологического и ультразвукового исследования периферических нервов, а также результаты клинико-нейрофизиологического сопоставления.

В четвертой главе проведен анализ полученных данных и их обсуждение. Автором показано, что при своевременной диагностике и инициации патогенетической терапии течение ХВДП в отдаленном анамнезе является благоприятным (34% пациентов имеют статус CDAS 1), 53% пациентов нуждается в поддерживающей патогенетической терапии. В качестве клинических предикторов течения ХВДП нужно учитывать возраст в дебюте, характер дебюта, степень тяжести неврологического дефицита в дебюте, время постановки диагноза и инициации терапии. Неврологический дефицит, степень инвалидизации и астения в большей степени влияют на качество жизни пациентов с ХВДП. ЭНМГ-исследование и УЗИ периферических нервов подходят для мониторинга течения ХВДП и ответа на патогенетическую терапию. Одним из основных электрофизиологических параметров неблагоприятного течения служит развитие аксональной дегенерации, которая связана с большей степенью инвалидизации. Основным электрофизиологическим признаком демиелинизации, влияющим на развитие мышечной слабости, является темпоральная дисперсия моторного ответа.

Таким образом, автором осуществлен большой объем исследований для решения поставленных задач и изучения многолетнего течения ХВДП (больше 5 лет).

Выводы логично вытекают из содержания диссертации, обоснованы и полностью соответствуют поставленным целям и задачам научной работы.

Практические рекомендации сформулированы четко и понятно, что позволяет применять их в практической деятельности.

### **Сведения о полноте опубликованных научных результатов**

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 5 статей в научных рецензированных изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Работа прошла апробацию на конференциях международного уровня.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации Мельник Евгении Александровны соответствует основным положениям диссертации с отражением актуальности темы, научной новизны, основных результатов, выводов и практических рекомендаций.

### **Замечания**

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Мельник Евгении Александровны нет.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Мельник Евгении Александровны на тему «Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия: отдаленный катамнез, факторы прогноза неблагоприятного течения, клиничко-нейрофизиологическая диссоциация», выполненная под руководством д.м.н. Гнедовской Елены Владимировны и члена-корреспондента РАН, д.м.н., профессора Супоновой 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 задачи изучения хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии на отдаленных сроках болезни (больше 5 лет) с определением критериев прогноза неблагоприятного течения и патофизиологических механизмов, определяющих развитие периферического пареза. 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.

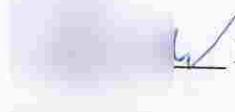
Отзыв направляется в Диссертационный совет 24.1.186.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

**Официальный оппонент:**

заведующий кафедрой генетики неврологических болезней  
Института высшего дополнительного профессионального образования  
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»,  
доктор медицинских наук, профессор  
(шифр специальности: 3.1.24. Неврология,  
3.3.3. Патологическая физиология)

 Никитин С. С.

Даю согласие на сбор, обработку  
и хранение персональных данных

 Никитин С. С.

Подпись заведующего кафедрой неврологических  
Института высшего дополнительного профессионального образования  
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»  
д.м.н., профессора С.С. Никитина

**«ЗАВЕРЯЮ»:**

Ученый секретарь ученого совета ФГБНУ  
«Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», к.м.н.

«14»

  
Воронина Екатерина Сергеевна

ФГБНУ «МГНЦ имени академика Н.П. Бочкова»

Почтовый адрес: 115522, Российская Федерация, г. Москва, улица Москворечье, дом 1

Телефон: +7(499)612-86-07

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

E-mail: [mgnc@med-gen.ru](mailto:mgnc@med-gen.ru)