

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента на диссертацию**

**Редуто Евгения Валентиновича**

**на тему: «Ранняя клиничко-лабораторная, электронейромиографическая диагностика паранеопластической полиневропатии у пациентов с мелкоклеточным раком легкого» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.**

**Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которой она представлена**

Диссертационная работа Е.В. Редуто «Ранняя клиничко-лабораторная, электронейромиографическая диагностика паранеопластической полиневропатии у пациентов с мелкоклеточным раком легкого» посвящена изучению клиничко-лабораторных и электронейромиографических (ЭНМГ) аспектов различных форм паранеопластической полиневропатии (ППНП) и способствует усовершенствованию диагностики последней, что полностью соответствует специальности 14.01.11 – нервные болезни и отрасли – медицинские науки, по которым она представлена к защите.

### **Актуальность темы диссертации**

ППНП является самой частой клинической формой паранеопластического неврологического синдрома, составляя в структуре этой патологии приблизительно 20% всех случаев. Распространенность ППНП достоверно не известна.

На сегодняшний день этиология и патогенез ППНП остаются окончательно не изученными. В целом, картина по изучению иммунопатогенеза ППНП представляется разрозненной, данные, получаемые у исследователей, часто носят противоречивый характер, исследования и методики не являются стандартизированными. В течение последних десятилетий, исследования аутоиммунных заболеваний периферической нервной системы концентрировались преимущественно на иммунологическом или нейрофизиологическом исследовании. Использование комбинации высокочувствительных методов электронейродиагностики и определения антинейрональных антител может значительно увеличить эффективность выявления патологии, оптимизировать стратегии управления



как основного онкологического заболевания, так и паранеопластического неврологического синдрома, найти новые мишени в лечении.

Изучение таких дополнительных методик при ППНП как игольчатая электронейромиография и соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП) из-за своей высокой чувствительности в значительной степени может повысить эффективность диагностики поражения периферических нервов. Однако крайне мало научных работ, посвященных изучению данных видов исследований ППНП.

Исходя из анализа данных международных исследований, можно сделать вывод о том, что до сих пор не разработаны облигатные патогномоничные электрофизиологические критерии диагностики, которые бы позволяли дифференцировать разные виды ППНП.

Таким образом, отсутствие единого мнения в отношении ранней диагностики заболевания и невозможность достоверной дифференциальной диагностики ППНП подтверждает актуальность выполнения настоящего исследования. Поэтому, исследование, направленное на разработку нового подхода к диагностике ППНП, является важным и актуальным для неврологии на современном этапе.

### **Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту**

Результаты диссертационного исследования являются новыми, часть полученных автором данных установлена впервые. Сравнительный анализ результатов, полученных Е.В. Редутю с ранее выполненными другими авторами и опубликованными научными данными, подтверждает оригинальность исследования.

Автором получены новые данные по установлению взаимозависимых и взаимообусловленных статистически подтвержденных корреляционных зависимостей между клиническими симптомами и ЭНМГ характеристиками ППНП при МКРЛ.

Впервые обоснованы и получены оригинальные данные при использовании метода исследований компонента N22 соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) для ранней диагностики аксонального поражения у пациентов с ППНП.

Соискателем доказана высокая эффективность использования метода игольчатой ЭНМГ для диагностики раннего поражения моторных периферических нервов с определением первичного характера поражения у пациентов с ППНП.



Разработан алгоритм диагностики ППНП, включающий комплексную оценку клинико-электрофизиологических особенностей, наличия антинейрональных антител анти-Ну в сыворотке крови, который позволяет усовершенствовать раннюю диагностику заболевания.

Научная новизна диссертационной работы подтверждена также полученным патентом Республики Беларусь (патент ВУ № а20170208) «Способ диагностики сенсорной аксональной паранеопластической полиневропатии».

Основные положения диссертации, выносимые на защиту, сформулированы в 4-х позициях и отражают фактические результаты данного исследования.

### **Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Исследования выполнены на 61 пациенте с ППНП и 30 человек группы контроля (условно здоровые люди). Использован спектр адекватных клинических, ЭНМГ и лабораторных (определение антинейрональных анти-Ну антител в сыворотке крови), а также статистических методов исследования, позволяющих реализовать поставленные цель и задачи диссертации.

Достоверность полученных результатов подтверждена с помощью прикладных программ («MS Excel», «MedCalc» версия 19.03, «Statistica 8.0»). Использовались непараметрические методы статистики. Данные представлены в виде медианы и квартилей. Для анализа значимости различий количественных признаков использовали U-критерий Манна-Уитни и тест Крускала-Уоллиса. Оценку взаимосвязи количественных и/или порядковых признаков выполняли с помощью ранговой корреляции по Спирмену. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Оценку эффективности диагностических тестов проводили с помощью построения ROC-кривых.

Все положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации, представленные в работе, обоснованы и следуют из материалов диссертации. Работа характеризуется современным методическим уровнем, анализом полученной информации с использованием корректных статистических методов и достоверностью полученных результатов.

Все вышеизложенное позволяет считать научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Е.В. Редута обоснованными, следующими непосредственно из содержания работы.



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

Основными результатами, определяющими научную, практическую, экономическую и социальную значимость диссертации, являются разработка автором ЭНМГ и лабораторных критериев ППНП, а также установление клинических особенностей заболевания у пациентов.

В практическом аспекте важным представляется выявление автором новых клинических особенностей течения заболевания. Определено нарушение поверхностной чувствительности у 65 % пациентов с сенсорной и сенсомоторной формой ППНП в виде гипестезии, которая преобладает в нижних конечностях.

Научная значимость диссертации заключается в обосновании возможности использования методики исследования ССВП для выявления паранеопластического паттерна в виде раннего аксонального поражения периферических нервов при сенсорной и сенсомоторной формах ППНП на основании определения компонента N22.

Для диагностики моторной и сенсомоторной ППНП рекомендовано выполнять игольчатую ЭНМГ, как чувствительный метод определения поражения двигательных нервов с пороговым уровнем амплитуды потенциала двигательной единицы (ПДЕ) при исследовании прямой мышцы бедра 571 мкВ и передней большеберцовой мышцы 712 мкВ со специфичностью метода более 80 %.

Подтверждают практическую значимость диссертации имеющийся патент на изобретение «Способ диагностики сенсорной аксональной паранеопластической полиневропатии» и инструкция по применению «Алгоритм диагностики паранеопластической полиневропатии».

Экономическая и социальная значимость данной диссертации обусловлена улучшением диагностики как самой ППНП, так и онкологического заболевания. Результаты проведенного исследования также могут быть использованы на кафедрах неврологии и нейрохирургии медицинских учреждений образования в педагогическом процессе для повышения квалификации врачей-неврологов.

### **Опубликованность результатов в научной печати**

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, соответствующих пункту 19



Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (1,56 авторских листа), 2 публикации в материалах конференций и 4 тезисов докладов. Получен 1 патент на изобретение. Подготовлена и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 1 инструкция по применению.

### **Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК**

Диссертационная работа Е.В. Редуто «Ранняя клинико-лабораторная, электронейромиографическая диагностика паранеопластической полиневропатии у пациентов с мелкоклеточным раком легкого» оформлена согласно «Инструкции о порядке оформления квалификационной научной работы (диссертации) на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, автореферата и публикаций по теме диссертации» в соответствии с постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь №3 от 28.02.2014.

Диссертация построена традиционно и состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 5 глав собственных исследований, заключения, списка использованных источников, включающего 143 источника литературы (17 – русскоязычных и 126 иностранных), списка публикаций автора (10 научных работ), приложений.

Диссертация изложена на 140 страницах, из них 110 страниц машинописного текста, иллюстрирована 34 таблицами и 16 рисунков (25 страниц). Работа написана кратко и четко, а рисунки и таблицы дополняют текст диссертации.

В аналитическом обзоре литературы обозначена проблема, решение которой должно способствовать реализации цели и задач исследования. Подробно описаны клинические и электрофизиологические критерии ППНП. В этой главе обозначены нерешенные вопросы нейрофизиологического и иммунологического аспектов диагностики ППНП.

Во 2-й главе представлена характеристика обследованных пациентов, методы оценки клинических проявлений, ЭНМГ и лабораторные методы исследования. Дизайн работы предполагает определенный алгоритм обследования пациентов. Выполненный объем работы позволил получить достоверные результаты. Использованные методы в совокупности достаточны для реализации цели и задач диссертации. Анализ и обобщение представленного материала практически полностью отражают результаты исследования и свидетельствуют о способности автора решать поставленные



задачи в области диагностики типичной формы ППНІ. Положения заключения полностью отражают цель и задачи исследования. Рукопись автореферата соответствует содержанию диссертации, основным ее результатам и положениям, выносимым на защиту.

### **Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует**

На основании тщательного анализа диссертационной работы и автореферата, с учетом объема выполненных исследований, результатов работы, адекватного решения поставленной цели и задач, считаю, что научная квалификация Е.В. Редуто соответствует ученой степени кандидата медицинских наук, на которую он претендует.

### **Замечания оппонента**

По работе имеются некоторые замечания и вопросы. В 4-ой главе не уточняется причина, по которой увеличение показателя латентности компонента N22 является следствием аксонопатии. Приведение таблиц с операционными характеристиками диагностических моделей является излишним, т.к. в тексте имеются подробные пояснения всех ROC-кривых, представленных на соответствующих рисунках. В тексте диссертации и автореферата имеются отдельные опечатки и стилистические погрешности. Однако высказанные замечания не принципиальны и не умаляют достоинства работы. Рукопись автореферата соответствует содержанию диссертации, основным ее результатам и положениям, выносимым на защиту.

### **Заключение**

Диссертационная работа Е.В. Редуто «Ранняя клиничко-лабораторная, электронейромиографическая диагностика паранеопластической полиневропатии у пациентов с мелкоклеточным раком легкого» является законченным, самостоятельным, квалифицированным научным исследованием.

С позиций актуальности, научной новизны, доказательности и научно-практической значимости полученных результатов, диссертация полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий» ВАК РБ (Указ Президента Республики Беларусь



17.11.2004 №560, с дополнениями и изменениями согласно Указу Президента Республики Беларусь 01.12.2011 №561), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни за следующие научные разработки:

- углубленное изучение неврологических проявлений ППНП, что позволило выявить такие клинические особенности заболевания как изолированное вовлечение в патологический процесс сенсорных и моторных нервов нижних конечностей;

- обоснование исследования компонента N22 ССВП как чувствительного способа диагностики аксонального поражения чувствительных нервов нижних конечностей у пациентов с сенсорной и сенсомоторной формами ППНП;

- обоснование использования игольчатой ЭНМГ для эффективной диагностики раннего поражения моторных нервов конечностей у пациентов с моторной и сенсомоторной формами ППНП;

- определение наличия в сыворотке крови антинейрональных антител анти-Нu, которые наиболее специфичны для сенсорной формы ППНП (70 % серопозитивных случаев).




- разработку и внедрение в практическую медицину алгоритма установления ППНП, включающего исследование клинических проявлений заболевания, ЭНМГ изменений исследованных нервов, наличие антинейрональных антител анти-Нu в сыворотке крови, который позволяет улучшить диагностику ППНП у пациентов.

Официальный оппонент:

кандидат медицинских наук,  
врача-невролог терапевтического  
отделения ГУ «Республиканский  
клинический медицинский  
центр» Управления делами  
Президента Республики Беларусь

  
А.Б. Малков

09.04.2024 г.

подпись   
удостоверяю   
начальник отдела кадров и  
делопроизводства 

7