

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента, ведущего научного сотрудника отделения неотложной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы, Синкина Михаила Владимировича на диссертационную работу Тихоновой Ольги Алексеевны на тему «Химиоиндуцированная полинейропатия у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями», представляемую в диссертационный совет ДСУ 208.001.24 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени П.М. Сеченова (Сеченовский университет) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

Актуальность избранной темы

Актуальность темы представленной диссертации обусловлена высокой распространенностью осложнений со стороны периферической нервной системы у онкологических пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение, а химиоиндуцированная полинейропатия (ХИПН) является одним из наиболее частых и клинически значимых побочных явлений, приводящих к снижению качества жизни, нарушению функционального статуса и необходимости модификации режимов химиотерапии.

Недостаточная изученность патогенетических механизмов развития ХИПН, отсутствие унифицированных критериев ранней диагностики и стандартизированных подходов к профилактике и коррекции данного осложнения определяют необходимость дальнейших исследований в этой области.

Перспективным направлением представляется изучение биомаркеров аксонального повреждения (например, нейрофиламенты легкой цепи) в верификации доклинических стадий ХИПН, что может способствовать своевременной оптимизации терапии. Так же актуально уточнение значения витаминов группы В (тиамина, пиридоксина, цианокобаламина) в патогенезе нейротоксичности, поскольку их дефицит может потенцировать повреждение нервных волокон, а его восполнение – приводить к нейропротективным эффектом.

Разработка алгоритмов раннего выявления и персонализированной профилактики ХИПН с применением современных лабораторных и инструментальных методов представляет значительный научный и практический интерес, поскольку позволит минимизировать неврологические осложнения и повысить приверженность пациентов к проводимому лечению.

Таким образом, углубленное изучение молекулярных механизмов нейротоксичности, внедрение методов доклинической диагностики и обоснование патогенетической терапии ХИПН являются важными задачами современной медицины, решение которых будет способствовать повышению эффективности и безопасности химиотерапии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и рекомендации работы базируются на всестороннем анализе оригинальных данных автора и актуальных мировых исследований. В исследовании детально изучены клинические, электрофизиологические и морфологические изменения у онкологических пациентов при нейротоксической химиотерапии. Для объективной оценки использованы валидированные шкалы. Статистическая обработка выполнена с применением современных методов (корреляционный, регрессионный, дисперсионный анализ) с расчетом p-value. Результаты представлены в наглядных таблицах и графиках, соответствуют поставленным исследовательским задачам, имеют статистически достоверное подтверждение, согласуются с современными научными представлениями. Все выводы строго соответствуют поставленным задачам, подтверждены статистически значимыми данными и подкреплены современными научными доказательствами.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность представленных данных подтверждается репрезентативной выборкой пациентов и проспективным наблюдением; применением современных

высокоточных методов исследования, включая: комплексное электрофизиологическое обследование, иммуногистохимический анализ кожных биоптатов, высокочувствительный иммуноферментный анализ, клинические шкалы; значимыми результатами, подтвержденными строгими критериями статистической значимости ($p < 0,05$), многомерным анализом данных и корреляционными исследованиями; полным соответствием полученных данных современным представлениям о химиоиндуцированной нейротоксичности. В ходе исследования впервые осуществлена комплексная оценка электрофизиологических параметров у пациентов с ХИПН. Полученные данные позволили выделить специфические биомаркеры, значимые для ранней диагностики заболевания. Установлены закономерности структурных изменений интраэпидермальных нервных волокон в зависимости от локализации первичной опухоли и применяемых схем химиотерапии, а также обнаружена умеренная корреляционная зависимость между степенью повреждения тонких нервных волокон и выраженностью нейропатического болевого синдрома. Впервые в отечественной практике применен иммуноферментный анализ (ИФА) для количественного определения нейрофиламентов как предикторов развития ХИПН. Данная методика открывает перспективы для, доклинической диагностики нейротоксичности, объективного мониторинга течения заболевания и оценки эффективности нейропротективной терапии.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные результаты существенно расширяют существующие представления о патогенезе ХИПН и создают основу для разработки персонализированных подходов к диагностике и лечению этого осложнения химиотерапии. В работе проведено совершенствование диагностических подходов с детализацией клинических характеристик ХИПН, что способствует повышению точности диагностики. Разработан алгоритм дифференциального обследования, включающий перечень "красных флагов" для исключения альтернативных причин полинейропатии. Предложен оригинальный научно-обоснованный протокол

электрофизиологического обследования с перечнем электрографических критериев, позволяющих оценивать степень аксонального повреждения и динамику патологического процесса. Доказана диагностическая ценность определения нейрофиламентов методом ИФА в качестве объективного маркера нейротоксичности. Установлена зависимость повреждения интраэпидермальных нервных волокон с развитием болевого синдрома при различных режимах химиотерапии. Выявлен характерный дефицит витаминов группы В, усугубляющий проявления нейропатии у пациентов с опухолями ЖКТ. На основании проведенного анализа доказана ограниченная целесообразность рутинного применения биопсии с иммуногистохимическим окрашиванием PGP 9,5. Разработаны рекомендации по обязательному мониторингу психоэмоционального статуса пациентов в рамках комплексного подхода к ведению ХИПН.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Настоящая диссертационная работа Тихоновой О.А. соответствует требованиям паспорта научной специальности 3.1.24 "Неврология" по следующим направлениям исследований:

1. В области заболеваний периферической нервной системы (п.5) - работа посвящена изучению химиоиндуцированной полинейропатии как одной из наиболее распространенных форм поражения периферических нервов у онкологических пациентов.
2. В сфере неврологии токсических и ятрогенных повреждений нервной системы (п.17) - исследование раскрывает механизмы нейротоксического действия химиотерапевтических препаратов и разрабатывает методы диагностики ятрогенных неврологических осложнений.
3. По применению инструментальных методов исследования в неврологии (п.19) - в работе использованы и усовершенствованы современные электрофизиологические и морфологические методы диагностики повреждений нервной системы.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

Результаты диссертации представлены в 5 печатных работах, в том числе 2

научных статьях в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 1 статья в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук; 2 статьи – иные.

Структура и оценка содержания диссертации

Представлена в виде рукописи объемом в 194 страницы и представляет собой структурированную научную работу, состоящую из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, представления полученных результатов и заключения, включающего выводы и практические рекомендации. К работе имеется двенадцать приложений. Оформление включает 51 таблицу и 28 рисунков, а также библиографический список, сформированный согласно ГОСТ.

Во введении представлено обоснование актуальности исследования, четко сформулированы его цель, задачи и научная новизна.

Представленный литературный обзор дает систематизированное изложение современных представлений о патогенезе, клинических проявлениях и методах диагностики химиоиндуцированной полинейропатии. Среди относительных недостатков литературного обзора отмечу не очевидную последовательность представленных разделов, что заставляет читателя «скакать» между подглавами. Так, логичнее было бы расположить раздел посвященный биомаркерам аксонального повреждения сразу после блока о патогенезе ХИПН, а описание шкал для оценки полинейропатий должно предшествовать детальному описанию клинической картины каждого из подвидов. Подраздел о витаминах группы «В» смотрелся бы более органично после патогенеза полинейропатий, а не следовал бы за описанием биохимических биомаркеров.

Методологическая часть работы включает детальную характеристику исследуемой выборки пациентов, подробное описание примененных методов исследования и способов статистической обработки данных. Обращает на себя внимание использование видимо авторского метода 3-х балльной оценки чувствительной сферы и кожных изменений. Фактически автор представила свои

шкалы, а диссертационная работа показала их применимость, но в дальнейшем их следует валидировать и опробовать на разных группах пациентов с полинейропатиями.

Еще одним моментом, на который стоит обратить внимание – оценка вибрационной чувствительности только бинарно, без использования градуированного камертона. На мой взгляд это ограничило оценку реального вклада нарушения вибрационной чувствительности в клиническую картину ХИПН.

В главе **Результаты** исследования представлен анализ клинических особенностей ХИПН при терапии опухолей различной локализации, представлены результаты нейрофизиологических исследований, проведен анализ биопсии кожи с оценкой содержания тонких волокон, когнитивной сферы. К сожалению, автор не приводит объяснения, почему на первый визит пришло 66 пациентов, а на второй 71, к тому же между визитами умерло 13 человек.

В перечисленных выше разделах убедительно представлены доказательства полученных результатов, распределённые в соответствии с локализацией новообразований, для лечения которых была назначена химиотерапия. Раздел полноценно иллюстрирован и содержит множество таблиц и диаграмм, что делает его максимально понятным для читателя.

Важным результатом является представление электрографических биомаркеров (SRAR и ПД икроножного нерва) в качестве наиболее чувствительных для диагностики и мониторинга степени выраженности ХИПН. Это наиболее простой и легко осуществимый способ, который может найти широкое применение. Неожиданным результатом стало отсутствие корреляции между тревогой, депрессией и результатами шкалы MoCa. В разделе дискуссия автор предполагает, что это связано с малой выборкой, но очевидно эти данные – задел для будущих исследований.

К сожалению, для меня осталось не ясным, почему автор выбрала в качестве научно-изучаемого явления и привязки к нему результатов проведенных

исследований, локализацию злокачественных новообразований, а не химиотерапевтические препараты, которые были назначены пациентам.

Главу Результаты завершает клинико-инструментальный алгоритм диагностики ХИПН, который включает «красных флагов» и последовательность действий в зависимости от полученных диагностических данных.

В дискуссионной части проведен анализ полученных результатов с приведением сравнения с современными мировыми научными данными и публикациями. Хорошо обоснована практическая значимость работы. Особое внимание уделено разработке клинически значимых рекомендаций, включающих конкретные диагностические алгоритмы и подходы к диагностике. Важно, что раздел содержит и самокритику, ограничения представленного исследования.

В целом работа характеризуется методологической строгостью, достоверностью полученных данных и практической ориентированностью результатов, что подчеркивает ее научную ценность и прикладное значение для клинической практики.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертационного исследования представляет собой точное и полное отражение содержания выполненной работы, детально раскрывающее все ключевые аспекты проведенного научного изыскания. В представленном документе последовательно и системно изложены основные концептуальные положения диссертации, начиная от обоснования актуальности исследования и заканчивая практическими рекомендациями, вытекающими из полученных результатов.

Содержание автореферата полностью соответствует тексту диссертационной работы как по глубине анализа, так и по точности представления научных данных.

Структура изложения материала в автореферате логически выстроена и отражает последовательность научного поиска: от постановки проблемы через анализ полученных результатов к формулированию обоснованных выводов. Все

ключевые положения диссертации, выносимые на защиту, нашли свое полное отражение в тексте автореферата, что обеспечивает адекватное представление о научной новизне и практической значимости выполненной работы. Стиль изложения отличается академической строгостью и точностью формулировок, что соответствует требованиям, предъявляемым к научным работам данного уровня.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация Тихоновой О.А. представляет собой исследование, вносящее существенный вклад в диагностику и понимание ХИПН. Работа отличается научной новизной, методологической строгостью и практической ценностью. Принципиальных замечаний к оформлению и содержанию работы нет, однако имеется ряд вопросов, носящих дискуссионный характер и не влияющих на общее впечатление и высокую положительную оценку данной работы:

1. Объясните различие в количестве пациентов, пришедших на первый и второй визит с учетом, что на второй пришло больше пациентов чем на первый.
2. Почему в качестве объекта исследования были выбраны злокачественные объемные образования, а не химиотерапевтические агенты, вызывающие полинейропатию?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Тихоновой Ольги Алексеевны на тему: «Химиоиндуцированная полинейропатия у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи поиска потенциальных электрофизиологических и биологических маркеров развития химиоиндуцированной полинейропатии и разработку алгоритма обследования данной группы пациентов, имеющих существенное значение для неврологии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего

образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Тихонова Ольга Алексеевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 3.1.24. Неврология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, доцент
(3.1.24. Неврология, 3.1.10. Нейрохирургия),
ведущий научный сотрудник
Отделения неотложной нейрохирургии
НИИ СП им. Н.В. Склифосовского

Михаил Владимирович Синкин

Подпись д.м.н. Синкина М.В. заверяю:

Ученый секретарь
НИИ СП им. Н.В. Склифосовского

д.м.н. Шахова О.Б.

«25» августа 2025 г.



Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского
(129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3, +7 (495) 608-99-65,
sklif@zdrav.mos.ru)