

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, руководителя Центра заболеваний периферической нервной системы, врача невролога Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский центр неврологии и нейронаук», Гришиной Дарьи Александровны 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

На сегодняшний день химиоиндуцированная полинейропатия (ХИПН) приобретает все большую значимость в связи с ростом числа пациентов, перенесших онкологические заболевания. Ожидается, что к 2030 году количество выживших после рака достигнет 22,1 млн человек, что неизбежно приведет к увеличению случаев неврологических осложнений химиотерапии, включая ХИПН. Однако, несмотря на распространенность этого состояния, его патофизиология, клинические фенотипы и предикторы остаются недостаточно изученными. Особый интерес представляет исследование тонковолоконной нейропатии и механизмов нейропатической боли, поскольку существующие данные противоречивы, а стандартизированные методы диагностики отсутствуют.

Диагностика и лечение ХИПН сопряжены с рядом сложностей. С одной стороны, нет единых критериев оценки, а взаимосвязь между повреждением нервных волокон и развитием боли подтверждается не во всех исследованиях. С другой стороны, субъективность восприятия симптомов пациентами затрудняет объективную оценку тяжести состояния. Кроме того, разнообразие химиотерапевтических препаратов и их нейротоксических эффектов требует персонализированного подхода к ведению таких больных.

Важным аспектом является влияние психоневрологических факторов: астении, депрессии и когнитивных нарушений, которые могут исказить клиническую картину и усложнять диагностику. В последние годы перспективным направлением стал поиск биомаркеров ХИПН, таких как легкая цепь нейрофиламента (NFL) и периферин, которые могут помочь в прогнозировании и мониторинге заболевания. Однако их применение пока требует дальнейших исследований для определения диагностической значимости и пороговых значений.

Наконец, особого внимания заслуживают курабельные факторы риска, в частности дефицит витаминов группы В, способный усугублять течение нейропатии. Своевременная коррекция этого состояния может снизить риск развития или прогрессирования ХИПН.

Таким образом, углубленное изучение ХИПН, разработка объективных диагностических критериев и персонализированных подходов к терапии остаются актуальными задачами современной медицины.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, основаны на комплексном анализе данных, включающем результаты оригинального исследования автора, а также критический обзор современных научных публикаций по теме. В работе детально изучены клинические, электрофизиологические и морфологические параметры (на основе панч-биопсии) у пациентов онкологического профиля, получающих нейротоксическую химиотерапию.

Для объективизации данных, наряду со стандартным неврологическим обследованием, соискатель применил современные валидированные шкалы оценки мышечной силы (например, MRC Scale for Muscle Strength), интенсивности болевого синдрома (визуальная аналоговая шкала, шкала DN4), а также специализированные опросники качества жизни (EORTC QLQ-20) и нейропсихологические тесты. Такой многофакторный подход позволил получить репрезентативные данные, отражающие не только неврологический дефицит, но и влияние нейротоксичности на повседневную активность пациентов.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием современных программных пакетов включая методы корреляционного, регрессионного и дисперсионного анализа. Достоверность результатов подтверждена расчетом *p*-value, критериев Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни (для непараметрических данных), что исключает случайный характер выявленных закономерностей.

Полученные данные наглядно визуализированы в виде таблиц, графиков и диаграмм, облегчающих интерпретацию. Выводы и положения, выносимые на защиту, строго соответствуют поставленным цели и задачам исследования, логически вытекают из полученных результатов и подкреплены статистически значимыми доказательствами.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным

объемом выборки пациентов, высоким уровнем методологии исследования с использованием современных методов оценки функционального состояния разных волокон периферической нервной системы. Исследование обладает высокой научной новизной, так как впервые системно изучены электрофизиологические, морфологические и биохимические аспекты ХИПН.

Впервые проведена оценка электрофизиологических маркеров у пациентов с ХИПН, что позволило выявить новые диагностические критерии заболевания.

Описаны особенности морфологических изменений интраэпидермальных нервных волокон (ИЭНВ) у пациентов в зависимости от локализации злокачественного новообразования (ЗНО) и типа получаемой химиотерапии (ХТ), а также установлена их связь с развитием нейропатической боли.

Впервые в России применён метод ИФА для оценки уровня нейрофиламентов в качестве раннего маркера ХИПН, что открывает новые возможности для диагностики и мониторинга заболевания.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные автором результаты имеют значительную научную и практическую ценность, так как вносят существенный вклад в понимание, диагностику и лечение химиоиндуцированной полинейропатии у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями.

1. Уточнен клинический профиль ХИПН у онкологических пациентов, что улучшает диагностику.
2. Разработаны "красные флаги" для выявления альтернативных причин полинейропатии.
3. Предложены электромиографические маркеры для быстрой оценки аксонального повреждения и мониторинга ХИПН.
4. Определена роль ИЭНВ в развитии нейропатии и боли в зависимости от терапии.
5. Доказана нецелесообразность биопсии с PGP 9,5+ в рутинной практике, что экономит ресурсы.
6. Выявлен дефицит витаминов группы В после химиотерапии, требующий коррекции для снижения тяжести ХИПН.
7. NFL (ИФА) подтвержден как маркер аксонального повреждения.
8. Рекомендован мониторинг психоэмоционального состояния для улучшения качества жизни пациентов.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Тихоновой О. А. соответствует паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология, области исследования согласно пункту 5 (Заболевания периферической нервной системы), 17 (Неврология токсических и

ятрогенных повреждений нервной системы), 19 (Нейровизуализационные и инструментальные методы исследования в неврологии).

Полнота освещения результатов диссертации в печати

Результаты выполняемого исследования полностью отражены 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

Диссертационная работа Тихоновой Ольги Алексеевны представляет собой самостоятельно выполненный, завершённый научный труд. Материал диссертационного исследования изложен на 194 страницах и включает введение, 4 главы, выводы, практические рекомендации и список литературы, список сокращений и приложения.

Во введении представлена актуальность темы исследования, сформулирована цель и задачи работы, научная и практическая значимость. Обзор литературы структурирован, подробно описано современное представление о химиоиндуцированной полинейропатии, факторах риска, ее механизмах развития, клинической картине и современных методах диагностики, а также освещена роль биологических маркеров и витаминов.

Во второй главе даны характеристики включенных в исследование пациентов, подробно описаны все методы исследования и статистического анализа.

В третьей главе представлены собственные результаты исследования с подробным изложением клинической картины химиоиндуцированной полинейропатии на фоне применения препаратов платины и таксанов, описаны электрофизиологические, лабораторные и иммуногистохимические данные, а также результаты нейропсихологического тестирования. В четвертой главе проведено обсуждение и анализ результатов исследования и их сравнение с современными данными мировой литературы.

Выводы и практические рекомендации логичны и вытекают из анализируемых данных.

Список литературы составлен в соответствии с требованиями ГОСТ. Для наглядности изложения материала использовано 51 таблица и 28 рисунков.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы и раскрывает основные положения проведенного исследования. Материалы изложены грамотно и последовательно, с достаточным количеством иллюстрационного материала.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальных замечаний нет. В качестве дискуссии имеются некоторые вопросы:

1. Какова обоснованность выбора электрофизиологических маркеров, а именно индекса SRAR и ПД икроножного нерва для диагностики ХИПН? Почему в работу не был включен анализ параметров Н-волны?
2. Для нейрофизиологического скрининга на ХИПН исследования параметров ПД икроножного нерва достаточно? Или во всех случаях дополнительно необходимо вычислять SRAR? Почему?
3. Почему было решено не учитывать кумулятивную дозу химиотерапии при анализе влияния на развитие ХИПН?
4. При дефиците витамина В12 уровень гомоцистеина увеличивается. В Вашей работе после химиотерапии у пациентов отмечалось уменьшение уровней и витамина В12 и гомоцистеина. Как Вы это объясните?
5. В Вашей выборке пациентов с солидными злокачественными новообразованиями были случаи паранеопластических ПНП? По каким критериям вы будете дифференцировать ХИПН и ПНП паранеопластического генеза?
6. Существует ли медикаментозная профилактика развития ХИПН?
7. При работе с пациентами с солидными злокачественными новообразованиями были у вас случаи на запрет врачами-онкологами использования препаратов витаминов В у данной категории пациентов?

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:

Руководитель Центра заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ РННЦ, врач-невролог,
доктор медицинских наук
(3.1.24. Неврология)


Гришина Дарья Александровна

Подпись д.м.н. Гришиной Д.А. заверяю

Ученый секретарь
ФГБНУ РННЦ к.м.н.


Сергеев Дмитрий Владимирович

« 26 » августа 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Российский центр неврологии и нейронаук" (125367, Москва, Волоколамское шоссе, дом 80; + 7 495 490 22 10; center@neurology.ru)