

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет имени акад. И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор



Handwritten signature of A.D. Kulagin

А.Д. Кулагин

03

2026 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Николаевой Александры Эрнстовны на тему: «Впервые выявленные нарушения равновесия у пациенток молодого возраста в отдаленном периоде комплексного лечения рака молочной железы (клинико-лабораторно-нейровизуализационное исследование)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.24 Неврология и 3.1.25 Лучевая диагностика.

Актуальность темы выполненной диссертации

Диссертационная работа Николаевой А.Э. посвящена актуальной теме-улучшению диагностики и результатов лечения впервые выявленных нарушений равновесия у пациенток молодого возраста в отдаленном периоде после комплексного лечения рака молочной железы. Рак молочной железы (РМЖ) является лидером в структуре женской онкологической заболеваемости. Продолжительное агрессивное лечение, включающее химио- и лучевую терапию, хирургическое вмешательство ведет к формированию осложнений органического и функционального характера, которые описывают как постмастэктомический синдром (ПМЭС).

В литературе расширяется понимание механизмов патогенеза ПМЭС, при этом по данным некоторых исследователей основной проблемой пациенток после лечения РМЖ являются нарушения баланса и падения.

Тем не менее, большинство исследований сфокусированы на классических проявлениях системного влияния химио- и лучевой терапии: снижении концентрации внимания, памяти, чувстве тумана в голове. А наиболее полно патогенез нарушений равновесия изучен в контексте ото- и вестибулотоксичности, полинейропатии, нарушений баланса и тонуса мышц. При этом значимая доля исследований сфокусирована на когорте пациенток старшего возраста (старше 50 лет).

Однако недостаточно внимания уделено поражению головного мозга у пациенток молодого возраста с впервые выявленными нарушениями равновесия, не освещены возможности нейровизуализации и лабораторной диагностики, терапевтические стратегии данного состояния.

Для решения описанных задач необходимо получение дополнительной информации о распространенности нарушений равновесия в когорте пациенток молодого возраста в отдаленном периоде комплексного лечения РМЖ, наиболее характерных клинических проявлениях, улучшении методов диагностики и результатов лечения и внедрение полученных результатов в практику.

В литературе крайне мало работ посвящено оценке состояния головного мозга пациенток молодого возраста после комплексного лечения РМЖ- они касаются, главным образом, пациенток старшей возрастной группы (старше 50 лет), а также страдания когнитивной сферы. Нередко пациентки жалуются на ухудшение памяти, повышение уровня тревожности, апатичность, нарушения равновесия и головокружение. Несмотря на предъявляемые жалобы, врачи на приеме зачастую относят их к «функциональным» проблемам и не уделяют должного внимания.

Лечение РМЖ вызывает проблемы с равновесием и ходьбой. Пациентки, прошедшие лечение, могут сталкиваться с нарушениями баланса спустя длительное время. При этом частота нарушений равновесия в популяции

после РМЖ значительно выше, чем в когорте здоровых женщин сходного возраста.

Описаны основные механизмы формирования головокружения и нарушений устойчивости: развитие ото- и вестибулотоксичности отмечается у 39 %, а по данным некоторых источников – до 89 % пациентов. Проявления полинейропатии отмечаются в 17 %– 27 %, а в отдаленном периоде (до 6,5 лет после окончания лечения) – до 75 %. Формирования постурального мышечного дисбаланса описывается у 82,3 %. Фокус внимания исследователей в настоящий момент смещен в сторону поражения афферентных путей и анализаторов: поражение периферических нервов (в том числе ото- и вестибулотоксичность), а также формирование постурального дисбаланса за счет изменения тонуса и объема мышц после операций преимущественно в когорте пациенток старшей возрастной группы. При этом нет исследований, оценивающих структурные изменения головного мозга в когорте пациенток молодого возраста с несистемным головокружением и нарушением устойчивости без проявлений полинейропатии и выраженного мышечного дисбаланса. Существуют различные способы неинвазивной оценки состояния головного мозга, одним из которых является проведение МРТ с использованием специальных импульсных последовательностей. МРТ головного мозга в клинической практике у пациентов с головокружением является одним из компонентом диагностического процесса в рамках проведения дифференциальной диагностики и исключения ОНМК, вторичного поражения головного мозга, однако применение МРТ в клинической практике ограничено применением стандартных протоколов исследования.

Методики магнитно-резонансной морфометрии (МР-морфометрия) и магнитно-резонансной трактографии (МР-трактография) позволяют выявить даже минимальные изменения объемных показателей головного мозга и проводящих путей белого вещества при различных заболеваниях и патологических состояниях, в том числе и у пациенток молодого возраста с впервые выявленным головокружением в отдаленном периоде комплексного

лечения рака молочной железы. Также отдельными авторами описывается динамика показателей МР-морфометрии и МР-трактографии в различные временные периоды, как непосредственно после постановки онкологического диагноза, так и после начала химио- и лучевой терапии.

Тем не менее, несмотря на попытки применения МР-морфометрии и МР-трактографии у пациенток церебральным вариантом постмастэктомического синдрома, результаты исследований носят противоречивый характер. Это, в первую очередь, связано с отсутствием стандартизированной методики проведения исследования, различными подходами к оценке полученных результатов, а также различными режимами химио- и лучевой терапии, и различными возрастными категориями участниц исследования.

Таким образом, улучшение диагностики и результатов лечения впервые выявленных нарушений равновесия у пациенток молодого возраста в отдаленном периоде комплексного лечения РМЖ является актуальной проблемой, имеющей теоретическое и практическое значение. Поддержание равновесия является залогом качественной и полноценной жизни человека, поэтому так важно своевременно провести диагностику и назначить лечение.

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

Диссертационная работа Николаевой А.Э. выполнена на высоком методическом уровне с применением адекватных, современных и высокоинформативных методов диагностики и анализа.

Название работы соответствует цели исследования.

Согласно поставленным задачам, исследование включало в себя изучение показателей клинико-неврологического, нейропсихологического, лабораторного обследования, а также результаты магнитно-резонансной морфометрии и трактографии. Проводилась оценка состояния головного мозга у пациенток молодого возраста с впервые выявленными нарушениями равновесия в отдаленном периоде комплексного лечения рака молочной железы. Тип исследования- открытое проспективное одноцентровое. В ходе исследования выделены группы пациенток, в которых проводился

межгрупповой и внутригрупповой (с интервалом 6 месяцев) анализ уровня биомаркеров сыворотки крови, магнитно-резонансной морфометрии и трактоографии с формированием выводов о диагностической ценности полученных данных.

Достоверность полученных результатов исследования определяется репрезентативным объемом выборки, применением современных методик МРТ, выполненными на сертифицированном оборудовании, достаточным периодом наблюдения за пациентами, а также обработкой полученных данных современными статистическими методами. Научные положения, выносимые на защиту, аргументированы и отражают основное содержание исследования. Выводы и практические рекомендации соответствуют результатам исследования и поставленным задачам.

По теме диссертационного исследования опубликовано 19 печатных работ, из них 8 публикации в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В настоящем диссертационном исследовании дополнены представления о частоте встречаемости впервые выявленных нарушений равновесия у пациенток молодого возраста в отдаленном периоде комплексного лечения рака молочной железы. Установлено, что они выявляются в 27,8% случаев и опосредованы процессами нейродегенерации и аксонального повреждения, что обуславливает снижение объемных показателей головного мозга и изменение количественной анизотропии проводящих путей.

Особого внимания заслуживает применение специальных методик магнитно-резонансной томографии. В частности, установлено значимое клиническое улучшение в группе пациенток молодого возраста с впервые выявленными нарушениями равновесия, а также повышение показателей количественной анизотропии после проведения нейрометаболической терапии и комплексной физической реабилитации.

Автор показал перспективность оценки уровня тяжелых цепей фосфорилированного нейрофиламента в сыворотке крови для подтверждения нейродегенеративных изменений у пациенток молодого возраста с постмастэктомическим синдромом, что подтверждается повышением его уровня в группе пациенток с постмастэктомическим синдромом при сопоставлении со здоровыми лицами ($p < 0,001$)

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Разработанный автором протокол МРТ, включающий МР-морфометрию и МР-трактографию, позволил повысить эффективность диагностики изменений головного мозга у пациенток с постмастэктомическим синдромом и впервые выявленными нарушениями равновесия ($p < 0,05-0,0001$).

Объективный анализ волуметрических показателей головного мозга с применением программного обеспечения VolBrain подтвердил диффузное снижение объема структур головного мозга: общего объема серого и белого вещества головного мозга, мозжечка, серого вещества мозжечка, червя мозжечка, таламусов, лобных долей, прецентральных извилин, верхних лобных извилин, дополнительных моторных областей, височных долей, верхних височных извилин, теменных долей, затылочных долей ($p < 0,05-0,0001$) у пациенток с впервые выявленными нарушениями равновесия в структуре церебрального варианта постмастэктомического синдрома в отдаленном периоде комплексного лечения рака молочной железы.

Объективный анализ результатов количественной анизотропии белого вещества головного мозга с применением программы DSI Studio выявил изменение показателей количественной анизотропии в трактах, отвечающих за координацию движений и поддержание равновесия: в черве мозжечка, трактах левого и правого полушарий мозжечка, VIII паре ЧМН, в средних ножках мозжечка ($p < 0,05$) в когорте пациенток с впервые выявленными нарушениями равновесия и постмастэктомического синдрома в отдаленном периоде комплексного лечения рака молочной железы.

Разработаны и апробированы лечебные мероприятия, включающие нейрометаболическую терапию и комплексную физическую реабилитацию

для ведения пациенток с впервые выявленными нарушениями равновесия как проявлением церебрального варианта постмастэктомического синдрома, позволяющие улучшить объективные показатели неврологического осмотра (тест Ромберга, шкала Тинетти, $p < 0,05$), когнитивные показатели (COWAT, $p < 0,0001$, HVLT, $p < 0,0015$, TMT, $p < 0,0001$);

Полученные результаты могут быть использованы в клинической практике и при нейровизуализации неврологами, рентгенологами, онкологами с целью диагностики изменений головного мозга у пациенток с постмастэктомическим синдромом.

Внедрение в клиническую практику результатов проведенного исследования

Материалы диссертации внедрены и применяются в практической работе отделения медицинской реабилитации для пациентов с нарушением функции ЦНС и отделения МРТ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, отделения неврологии Медико-санитарной части №70 филиала СПб ГУП «Пассажиравтотранс», отделения неврологии №3 СПб ГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы», рентгеновского отделения КБ №122 ФГБУ СЗОНКЦ имени Л.Г. Соколова ФМБА России, отделения лучевой диагностики НИИ СП им. И.И. Джанелидзе и применяются в образовательном процессе на кафедрах: неврологии с клиникой и лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Объем и структура диссертационной работы

Диссертация оформлена в традиционном стиле в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011 и содержит все необходимые разделы (введение, обзор литературы, главу, представляющую материалы и методы исследования, основную часть, включающую результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, библиографический список, сокращения). Работа изложена на 182 страницах машинописного текста, включает 16 рисунков и 36 таблиц.

Библиографический список включает 48 отечественных и 200 иностранных источников.

Все главы диссертации изложены полно и соответствуют названию, в конце каждой представлены обобщающие заключения.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы обоснованы, соответствуют поставленной цели и задачам, свидетельствуя о научно-обоснованных и доказанных положениях, выносимых на защиту.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Основные положения диссертационной работы, ее результаты и выводы рекомендуются к внедрению в работы медицинских учреждений, занимающих лечением и реабилитацией пациенток с РМЖ, а также могут широко применяться врачами-неврологами в вопросах постановки диагноза и лечения пациенток молодого возраста с впервые выявленными нарушениями равновесия. Результаты диссертации также представляют практический интерес для врачей лучевой диагностики и лабораторной медицины. Ознакомление с результатами и выводами работы рекомендуется научно-исследовательским лабораториям, изучающим механизмы нейродегенерации.

Соответствие автореферата содержанию диссертационной работы

Автореферат дает полное представление о содержании диссертации Николаевой Александры Эрнстовны, включает все необходимые разделы, в том числе положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Основные положения диссертационной работы соответствуют паспортам научных специальностей: 3.1.24 Неврология, пунктам 1, 3, 5, 17, 19, 20 и 3.1.25. Лучевая диагностика, пунктам 1, 2, 3, 10, 11.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний по диссертации Николаевой А.Э. нет.

Работа написана хорошим литературным языком, имеются единичные опечатки и неточности. Однако, данные замечания не носят принципиального характера.

В ходе анализа диссертации возникли вопросы, которые имеют дискуссионный характер и не снижают практическое значение выполненного исследования.

1. Какими Вы видите перспективы дальнейшей разработки данной темы с использованием новых или уже зарекомендовавших себя методик нейровизуализации?

2. В своей работе Вы подробно изложили механизмы патогенеза формирования церебрального варианта ПМЭС. Какой из них имеет наибольшее значение для его развития?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Николаевой Александры Эрнстовны на тему: «Впервые выявленные нарушения равновесия у пациенток молодого возраста в отдаленном периоде комплексного лечения рака молочной железы (клинико-лабораторно-нейровизуализационное исследование)», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.24 Неврология и 3.1.25. Лучевая диагностика, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача – улучшение диагностики и результатов лечения впервые выявленных нарушений равновесия у пациенток молодого возраста в отдаленном периоде после комплексного лечения рака молочной железы, имеющая существенное значение для современного развития неврологии и лучевой диагностики.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», от 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 16.10.2024г., № 1382) утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к

диссертациям на соискание ученой степени, а её автор Николаева Александра Эрнстовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.24 Неврология и 3.1.25. Лучевая диагностика.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова Минздрава России, протокол № 7 от 05 марта 2026 года.

Профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО

ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

Минздрава России

д.м.н., профессор

Александр Витальевич Амелин

Заведующий кафедрой рентгенологии и

радиационной медицины с рентгенологическим

и радиологическим отделениями ФГБОУ ВО

ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

Минздрава России

д.м.н., доцент

Ольга Васильевна Лукина

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,
тел. 8(812) 338-78-95, e-mail: info@1spbgbmu.ru; <https://www.1spbgbmu.ru/ru/>

