

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Кудлач Алисы Игоревны на тему:

«Особенности клинических проявлений и оптимизация медикаментозной терапии эпилепсии, коморбидной с расстройствами аутистического спектра у детей»,

представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Диссертационная работа Кудлач Алисы Игоревны «Особенности клинических проявлений и оптимизация медикаментозной терапии эпилепсии, коморбидной с расстройствами аутистического спектра у детей» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук полностью соответствует специальности 14.01.11 – нервные болезни и отрасли науки – медицинские науки. Диссертация представляет собой законченное фундаментальное исследование, содержащее сведения о перинатальных факторах риска развития эпилепсии, коморбидной с расстройствами аутистического спектра, об этиологии изучаемой коморбидности, клинических проявлениях эпилепсии и нарушениях нейропсихического статуса, эффективности медикаментозного лечения при помощи противозэпилептических лекарственных средств, стратегии назначения патогенетической терапии у данной категории пациентов. Результаты исследования позволяют решить важную проблему детской неврологии, а именно – улучшение диагностики и оказания помощи пациентам с эпилепсией, коморбидной с расстройствами аутистического спектра. Это подтверждается целью и задачами работы, полученными результатами, выносимыми на защиту положениями и соответствующими выводами.

Актуальность темы диссертации

Частота встречаемости эпилепсии у пациентов с расстройством аутистического спектра по данным различных исследований колеблется от 5 до 50%. Такая разбежка обусловлена различным дизайном исследований, величиной выборки, возрастом изучаемых пациентов, включением/исключением пациентов с генетической патологией с заведомо высоким риском развития эпилепсии (например, туберозный склерозный комплекс). Ряд авторов выделяют такие факторы риска развития эпилепсии у пациентов с расстройством аутистического спектра, как наследственная

отягощенность по эпилепсии, интеллектуальная недостаточность, нарушение речи, женский пол и регресс психоречевого развития. Ведущим же фактором считают сопутствующие когнитивные нарушения.

Повышенная распространенность эпилепсии при расстройстве аутистического спектра предполагает, что оба расстройства могут иметь общую патофизиологическую основу. Подтверждением этого является высокая распространенность (от 4 до 86%) ЭЭГ-аномалий (спайки, спайк-волны, медленные волны, замедление основной активности и т.д.) у пациентов с расстройством аутистического спектра и наличие одних и тех же каузативных мутаций. Такие мутации нарушают функцию белков, участвующих на любом из этапов возбудимости нейронов: обеспечение работы синапсов, управление высвобождением синаптических пузырьков, контроль внутриклеточных сигнальных путей, регуляция миграции нейронов и организация сетевых связей. В исследовании пациентов с эпилепсией, дебютировавшей в детстве, почти половина (46%) клинических признаков аутизма возникала после начала припадков. Обнаружение того, что некоторые из этих признаков могут быть частично обратимы противозепилептической терапией, требует значительных дальнейших клинических исследований.

Важной проблемой является оценка влияния противозепилептических лекарственных средств на сопутствующие нарушения нейропсихологических, логопедических и социальных функций при эпилепсии, в особенности в тех случаях, когда назначаемая терапия может способствовать улучшению когнитивно-мнестического развития пациента. Актуальным является изучение факторов риска развития эпилепсии, коморбидной с психическим дизонтогенезом, с позиции профилактики усугубления психоневрологического статуса пациентов детского возраста. Выделение четких клинико-диагностических параметров, значимых при оценке сопутствующих эпилепсии нейропсихических расстройств, будет способствовать расширению возможностей назначения персонифицированной противозепилептической терапии.

Диссертационное исследование Кудлач А.И. является актуальным и решает такие задачи, как оценка частоты встречаемости и структуры перинатальных факторов риска формирования коморбидности эпилепсии и расстройств аутистического спектра, установление клинико-инструментальных особенностей течения эпилепсии, а также особенностей неврологических и нейропсихологических функций и аспектов социального и учебного функционирования при ее сочетании с расстройствами

аутистического спектра у детей, изучение влияния противоэпилептических лекарственных средств на психоневрологический статус изучаемой категории пациентов в динамике, разработку стратегии выбора персонализированной терапии пациентов детского возраста с эпилепсией, коморбидной с расстройствами аутистического спектра.

Степень новизны результатов диссертации и научных положений, выносимых на защиту

Значительная часть полученных автором данных, установлена впервые. Новизна научных результатов, положений, выносимых на защиту, подтверждается отсутствием аналогичных работ в научных учреждениях страны и зарубежья; привлечением современных методик исследования, адекватным поставленным цели и задачам.

В ходе исследования автором изучены особенности структуры коморбидности эпилепсии и расстройств аутистического спектра, и изучены факторы риска формирования различных вариантов данного коморбидного фенотипа в перинатальном периоде.

Впервые дана характеристика клиническим и инструментально-диагностическим особенностям течения эпилепсии при различных вариантах ее сочетания с расстройствами аутистического спектра. Выявлены особенности неврологических и нейропсихологических функций, а также социального и учебного функционирования у изучаемой категории пациентов и выделены наиболее значимые клинико-диагностические параметры с позиции динамического наблюдения и оценки эффективности проводимого лечения, абилитации и реабилитации.

Установлено влияние различных противоэпилептических лекарственных средств на параметры клинико-диагностического статуса у пациентов детского возраста с эпилепсией, коморбидной с расстройствами аутистического спектра.

Выделены наиболее перспективные противоэпилептические лекарственные средства с позиции их положительного влияния на основное заболевание и коморбидную психоневрологическую патологию.

Разработан комплексный клинико-инструментальный алгоритм дифференцированного назначения терапии у изучаемой категории пациентов в зависимости от ведущих нарушений клинического статуса и данных инструментального обследования.

Создана компьютерная программа, представляющая собой систему

принятия клинических решений для детей с эпилепсией, коморбидной с расстройствами аутистического спектра.

Таким образом, научные положения, выносимые на защиту, и пункты заключения кандидатской диссертации А.И. Кудлач характеризуются достаточно высокой степенью новизны.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование выполнено с включением 90 пациентов детского возраста (65 мальчиков (72,2%), 25 девочек (27,8%)) с Э, коморбидной с РАС. Срок наблюдения за пациентами изучаемой когорты составил от 6 до 16 лет в зависимости от возраста пациентов на момент включения их в исследование. Информация обо всех анализируемых случаях внесена в электронную базу данных пациентов детского возраста с нарушениями психоречевого развития, внесенной в Государственный реестр информационных ресурсов (регистрационное свидетельство №1121919819 от 18.10.2019г.).

В исследовании применялись такие методы исследования, как анамнестический, катamnестический, методы клинической и инструментальной диагностики, генетическое тестирование. Проведен глубокий анализ и тщательная статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов с использованием современных и адекватных поставленным цели и задачам методов медицинской статистики с использованием языка программирования Python (v3.7) и библиотек scikit-learn, numpy, scipy и pandas.

Выводы диссертации логически вытекают из полученных результатов проведенных исследований, научно обоснованы и содержат решение задач настоящей работы.

Все вышеизложенное определяет достоверность представленных результатов, научных положений, выносимых на защиту, и подтверждает обоснованность полученных выводов.

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

Выполненная диссертационная работа А.И. Кудлач в теоретических аспектах вносит существенный вклад в решение актуальной научной проблемы, а именно: установление клинических и диагностических

особенностей коморбидности эпилепсии и расстройств аутистического спектра и определение стратегии назначения противоэпилептических лекарственных средств данной категории пациентов.

Комплексные исследования, выполненные автором, позволили выявить частоту и структуру патологических факторов перинатального периода при различных вариантах сочетания эпилепсии и расстройств аутистического спектра; установить этиологические и клинические особенности эпилепсии, коморбидной с расстройствами аутистического спектра у детей; разработать четкие диагностические критерии для оценки клинических и диагностических аспектов изучаемой коморбидности; выделить значимые диагностические критерии с позиции определения стратегии назначения медикаментозной терапии. Это позволило с новых позиций посмотреть на нейропсихическую коморбидность при эпилепсии. В частности, автором показано, что когнитивные и поведенческие нарушения в рамках расстройства аутистического спектра при эпилепсии могут быть скорректированы при помощи применения противоэпилептических лекарственных средств. В то же время, определение персонализированной стратегии назначения противоэпилептической терапии должно выстраиваться на основании оценки клинических и диагностических особенностей как эпилептического процесса, так и симптоматики расстройств аутистического спектра.

Не только научную, но, несомненно, и практическую значимость имеют результаты диссертационной работы, способствующие улучшению качества оказания помощи детям, страдающим коморбидными формами эпилепсии. В работе предложен комплексный клиничко-инструментальный алгоритм дифференцированного назначения противоэпилептических лекарственных средств у пациентов детского возраста с эпилепсией, коморбидной с расстройствами аутистического спектра, в зависимости от ведущих нарушений клинического статуса и данных инструментального обследования. Совместно со специалистами по разработке программного обеспечения создана компьютерная программа, представляющая собой систему принятия клинических решений для детей с эпилепсией, коморбидной с расстройствами аутистического спектра. Полученные результаты легли в основу инструкции по применению, которая внедрена в учреждениях здравоохранения Беларуси: «Могилевская детская областная больница», «Минская областная детская клиническая больница», «Витебская областная клиническая детская больница» «Брестская областная детская больница», «Гродненская областная детская клиническая больница»,

«Гомельская областная детская клиническая больница».

Внедрение полученных в ходе проведения диссертационного исследования разработок позволяет повысить эффективность и качество оказания медицинской помощи пациентам детского возраста с эпилепсией, коморбидной с расстройствами аутистического спектра, увеличит их социальные возможности, что в перспективе приведет к повышению качества их жизни, снижению количества, дозы и кратности необходимой медикаментозной и немедикаментозной терапии, сокращению необходимости в создании адаптивной среды и специальных условий в учреждениях образования, требующих больших финансовых затрат, что будет способствовать снижению тяжести детской инвалидности, а также позволит осуществлять контроль за процессом ликвидации медико-социальных последствий нарушения психоневрологического развития вследствие эпилепсии.

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в области неврологии, психиатрии, генетики.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Основные положения и результаты диссертационного исследования опубликованы в 52 научных работах, из них 8 статей (общим объемом 5,86 авторских листа) в научных журналах, входящих в перечень ВАК Беларуси, соответствующие п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий в Республике Беларусь. Суммарное доленое участие соискателя в публикациях – до 80%.

Научные результаты диссертации в полном объеме изложены в опубликованных работах и соответствуют поставленной цели и задачам диссертационного исследования.

Результаты исследования А.И. Кудлач доложены, обсуждены и опубликованы в материалах республиканских и международных научных конференций и конгрессов.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Оформление диссертации и рукописи представленного автореферата соответствуют требованиям ВАК Республики Беларусь, изложенным в «Инструкции о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме диссертации», утвержденной Постановлением ВАК Республики Беларусь

28.02.2014 № 3 (в редакции постановления ВАК Республики Беларусь 22.08.2022 № 5).

Диссертация построена традиционно и состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, 4 глав результатов собственных исследований, заключения, библиографического списка, включающего 152 использованных источника (10 страниц), 52 собственных публикаций (6 страниц) и 3 приложений (107 страниц). Общий объем диссертации – 313 страниц. При использовании собственных результатов, полученных в соавторстве, перечислен весь авторский коллектив.

В главе «Обзор литературы» обозначена проблема, из которой вытекают цель и задачи работы. Представлен современный взгляд на диагностику, особенности течения эпилепсии, коморбидной с расстройствами аутистического спектра, нарушения психоневрологического статуса пациентов данной категории и влияние противоэпилептических лекарственных средств на клинические и диагностические характеристики пациентов. Обзор литературы завершён кратким резюме аналитического характера с выделением ряда вопросов, требующих изучения.

Каждый раздел автор заключает конкретными выводами, дающими представление о наиболее весомых результатах и позволяющими оценить логическое построение исследования. Анализ и обобщение в данной работе полностью отражают результаты проведенной работы. Все положения заключения в 4 выводах содержат решение поставленной цели и задач диссертации. Рисунки и таблицы продуманы и хорошо иллюстрируют текст работы.

По работе имеется несколько частных замечаний.

1. Имеется дублирование графиков таблицами
2. Цифровые данные представлены не унифицировано (в некоторых случаях две цифры после запятой, в других – три).
3. Автор на протяжении всего текста применяет термин «расстройства аутистического спектра», тем самым подразумевая множественное число. Вместе с тем, в МКБ-11 имеется формулировка «расстройство аутистического спектра».
4. Автор злоупотребляет длинными витиеватыми предложениями, что в некоторых случаях затрудняет восприятие информации.
5. Имеются грамматические и синтаксические ошибки.

Однако высказанные замечания не принципиальны и не снижают достоинства работы.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, основным ее результатам и положениям, выносимым на защиту.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени кандидата медицинских наук

Анализ материалов по диссертации А.И. Кудлач, в частности, цели и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, а также наличие научной новизны, теоретической и практической значимости, логичной интерпретации полученных результатов, разработанных новых методов диагностики и лечения эпилепсии, коморбидной с расстройствами аутистического спектра у детей, внедрение результатов в практическое здравоохранение, позволяет сделать вывод о соответствии научной квалификации Кудлач Алисы Игоревны ученой степени кандидата медицинских наук.

Заключение

Диссертационная работа А.И. Кудлач «Особенности клинических проявлений и оптимизация медикаментозной терапии эпилепсии, коморбидной с расстройствами аутистического спектра у детей», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни, является законченным научным исследованием, по своей актуальности, новизне и научно-практической значимости соответствует п. п. 19, 20 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий» в Республике Беларусь, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 № 190), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни за следующие новые научно-обоснованные результаты:

1. Установление структуры и частоты встречаемости перинатальных факторов риска коморбидности эпилепсии и расстройства аутистического спектра.
2. Выявление клинико-диагностических особенностей эпилепсии, коморбидной с расстройством аутистического спектра в разных возрастных

группах.

3. Определение неврологических, нейропсихологических, логопедических, социальных и учебных параметров в комплексной клинической диагностике пациентов детского возраста с эпилепсией, коморбидной с расстройством аутистического спектра.

4. Установление дифференцированной эффективности противозепилептических лекарственных средств у изучаемой категории пациентов в зависимости от степени выраженности нарушений конкретных клинико-диагностических параметров.

5. Разработку алгоритма выбора медикаментозной терапии при помощи противозепилептических лекарственных средств для пациентов детского возраста с эпилепсией, коморбидной с расстройством аутистического спектра.

Полученные новые научно обоснованные данные по совокупности вносят существенный вклад в решение важной научной и практической проблемы, способствуя улучшению оказания помощи детям, страдающим эпилепсией, коморбидной с расстройством аутистического спектра.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,
доцент, ведущий научный
сотрудник неврологического
отдела ГУ «РНПЦ неврологии и
нейрохирургии»

С.Л. Куликова

С.Л. Куликова

*Нормись С. И. Куликовой
удостоверено
ведущий научный сотрудник
по кадровой работе
06.05.2014*



Куликова Е.В.