ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Института нейронаук и нейротехнологий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Бурда Сергея Георгиевича на диссертационную работу Калининой Юлии Юрьевны на тему: «Комплексная клинико-функциональная характеристика пациентов с доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология

Актуальность темы диссертации

Диссертация Калининой Ю.Ю. посвящена актуальной проблеме клинической неврологии и эпилептологии — комплексной клинико-функциональной характеристике пациентов с доброкачественными эпилептиформными паттернами детства (ДЭПД) на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Актуальность работы определяется тем, что ДЭПД, будучи неспецифическим электрофизиологическим феноменом, регистрируется как у детей без эпилептических приступов (субклиническая эпилептиформная активность), так и при различных возрастзависимых и структурных фокальных эпилепсиях. При этом до настоящего времени остаются недостаточно изученными механизмы, определяющие манифестацию эпилептических приступов и формирование когнитивных нарушений у данной категории пациентов. Существующие исследования, как правило, ограничиваются синдромальной или нозологической характеристикой либо оценкой индекса эпилептиформной активности, тогда как комплексный анализ нейрофизиологических механизмов опознания и принятия решения, активации ассоциативных зон коры, спектрально-корреляционных характеристик ЭЭГ и вегетативного обеспечения деятельности у пациентов с ДЭПД остаётся фрагментарным.

Работа восполняет этот пробел, предлагая комплексное исследование с использованием современных клинических, психофизиологических, электрофизиологических и статистических методов, включая кластерный анализ, логит-регрессионное моделирование и искусственные нейронные сети. Полученные данные имеют значение для прогнозирования наличия эпилептических приступов, типа эпилептического синдрома и уровня когнитивного функционирования, а также для оптимизации тактики ведения пациентов. Таким образом, учитывая поставленную цель и значимость решаемых научных и практических задач, данное исследование является актуальным.

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

Автором проведён тщательный анализ 252 источников литературы, в том числе 86 отечественных и 166 зарубежных, посвящённых изучаемой проблеме. Объём проведённых исследований достаточен для обоснования научных положений, выносимых на защиту: в исследование включено 120 пациентов с ДЭПД на ЭЭГ и 33 практически здоровых ребёнка контрольной группы, сопоставимых по возрасту и полу. Использованы адекватные методы статистической обработки данных (критерии Манна–Уитни и хи-квадрат, корреляционный анализ Спирмена, кластерный анализ, логит-регрессионный анализ, искусственные нейронные сети), что позволяет считать результаты обоснованными. Выводы работы логичны, аргументированы и соответствуют поставленным задачам.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В исследовании впервые произведена комплексная оценка клинико-функционального статуса пациентов с ДЭПД на ЭЭГ с учётом возраста и принимаемых антиконвульсантов; выполнен сравнительный анализ клинико-нейрофизиологических и психофизиологических характеристик у пациентов с

субклинической эпилептиформной активностью и фокальной эпилепсией; осуществлено исследование клинико-функциональных характеристик у пациентов с субклинической эпилептиформной активностью с различным уровнем когнитивного функционирования; изучены корреляции клинических характеристик и нейрофизиологических параметров в группах с субклинической эпилептиформной активностью, возрастзависимой фокальной эпилепсией и структурной фокальной эпилепсией; созданы алгоритмы, позволяющие прогнозировать динамику нарушения когнитивных функций и наличие эпилептических приступов у детей с ДЭПД на ЭЭГ.

Научная новизна работы определяется также выявлением гетерогенности группы пациентов с субклинической эпилептиформной активностью по результативности когнитивного тестирования с описанием клинико-функциональных особенностей подгрупп; установлением сходства клинико-функционального паттерна у пациентов с высоким уровнем когнитивного тестирования и возрастзависимой фокальной эпилепсией; разработкой комплексных предикторов классификации пациентов в группы с наличием и отсутствием эпиприступов, разными типами эпилептических синдромов и кластерами по уровню когнитивного функционирования. Полученные результаты обладают несомненной научной ценностью и расширяют существующие теоретические представления о ДЭПД на ЭЭГ.

Оценка содержания диссертации, её завершённости в целом

Диссертация написана по классическому типу, изложена на 196 страницах машинописного текста, содержит 76 таблиц и 17 рисунков, состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Структура работы логична и соответствует поставленным цели и задачам.

Введение. Обосновывается актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, раскрыты научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, а также степень достоверности и апробации результатов. Цель работы

— осуществить клинико-функциональную характеристику пациентов с ДЭПД на ЭЭГ для выделения комплексных коррелятов и предикторов наличия эпилептических приступов, типа эпилептических синдромов и уровня когнитивных функций — сформулирована чётко и корректно. Задачи исследования логично вытекают из поставленной цели и полностью ей соответствуют.

Глава 1 (обзор литературы). Обзор построен логически грамотно, последовательно. Представлены общие сведения о доброкачественных эпилептиформных паттернах детства, подробно описываются эпилептические синдромы, ассоциированные с ДЭПД, клинико-функциональные характеристики пациентов и предикторы динамики когнитивных функций и эпилептических приступов. Проанализированные данные свидетельствуют о том, что автор глубоко проработал изучаемую тему и обоснованно сформулировал цель и задачи проведённого исследования. Вместе с тем, учитывая значительный объём обзора, отдельные разделы можно было бы изложить более лаконично, акцентируя внимание на противоречиях в литературных данных.

Глава 2 (материалы и методы исследования). Детально описаны структура и дизайн исследования, общая характеристика выборки, критерии включения и невключения, использованные клинические, нейрофизиологические, нейровизуализационные и статистические методы. Статистическая обработка данных соответствует современным подходам, выполнена с помощью специализированных программ Statistica 10.0 RU. В общей сложности выборка составляет 120 пациентов с ДЭПД на ЭЭГ и 33 ребёнка контрольной группы, что характеризует её как репрезентативную для изучаемого контингента. Следует отметить продуманный дизайн исследования с выделением групп без эпиприступов и с эпиприступами, а также подгрупп по типу эпилептического синдрома и кластеров по уровню когнитивного функционирования.

Глава 3 (результаты исследования). Представлен тщательный анализ и сравнение полученных данных. Результаты исследования подкреплены

наглядными рисунками и таблицами, полноценной статистической обработкой, что подтверждает достоверность полученных данных, на основе которых сформулированы основные выводы работы. Особого внимания заслуживают разделы, посвящённые влиянию возраста и антиконвульсантов на исследуемые показатели, выделению подгрупп пациентов с субклинической эпилептиформной активностью на основе характеристик когнитивных функций, а также анализу нейрофизиологических и клинико-нейрофизиологических корреляций в исследуемых группах. Глава хорошо иллюстрирована корреляционными плеядами и моделями распределения пациентов.

Глава 4 (обсуждение результатов). Автор анализирует полученные результаты в контексте современных литературных данных, что подчёркивает новизну и значимость исследования. Последовательное решение всех поставленных перед автором задач позволило достичь цели исследования и сформулировать обоснованные выводы. В заключении проанализированы полученные результаты, представлены перспективы дальнейшего изучения проблемы.

Выводы и практические рекомендации сформулированы чётко, отражают результаты работы и полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации имеют прикладное значение: показатели эндогенного вызванного потенциала Р300 могут использоваться в качестве объективного коррелята уровня когнитивных функций; предложенные алгоритмы на основе логит-регрессионного анализа и искусственных нейронных сетей следует использовать для распределения пациентов в группы с наличием эпиприступов и возрастзависимой фокальной эпилепсией.

Практическая значимость и рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Представленная работа имеет несомненную теоретическую и практическую значимость. Результаты исследования могут быть применены в практической работе врача-невролога, специалиста по функциональной

диагностике. Предложенные регрессионные модели для возрастных зависимостей клинико-функциональных характеристик и оценка влияния антиконвульсантов на нейрофизиологические показатели могут быть учтены при интерпретации результатов функциональной диагностики. Особенности сопряжённости клинико-функциональных характеристик полезно учитывать при планировании реабилитационных и коррекционных мероприятий у пациентов с ДЭПД на ЭЭГ. Выявленные различия клинико-нейрофизиологических характеристик пациентов с ДЭПД на ЭЭГ, а также клинико-функциональные корреляции позволят в повседневной практике улучшить результаты консервативного лечения пациентов с данной патологией. Предложены и внедрены алгоритмы классификации пациентов в группы с ДЭПД на ЭЭГ и эпиприступами, разными типами эпилептических синдромов. Результаты диссертационной работы могут быть использованы в клинической практике, а также в образовательном процессе студентов, ординаторов и аспирантов. Таким образом, работа имеет важное прикладное значение, объединяя научные достижения с реальной клинической практикой и учебным процессом. Методологическая основа исследования отличается высокой степенью научной обоснованности и соответствует современным требованиям доказательной медицины.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 9 научных трудов, полно отражающих основные положения диссертации, в том числе 6 статей в журналах перечня ВАК при Минобрнауки России, из которых 4 – в журналах, индексированных в международной цитатно-аналитической базе данных Scopus. Получено 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных и 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает основные положения и содержание диссертации, выводы и практические рекомендации.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний к содержанию работы и её оформлению нет.

Вопросы

1. В работе показано, что группа пациентов с субклинической эпилептиформной активностью гетерогенна по результативности когнитивного тестирования и включает кластеры с высоким и низким уровнем когнитивного функционирования. Как Вы объясняете отсутствие достоверных клинических и нейрофизиологических различий по индексу эпиактивности между выделенными кластерами? Какие, по Вашему мнению, дополнительные факторы могут определять различия когнитивного функционирования внутри этой группы?

2. При сравнительном анализе групп с различными эпилептическими синдромами наибольшее число корреляций между показателями сенсомоторных реакций и нейрофизиологическими параметрами выявлено в группе со структурной фокальной эпилепсией и ДЭПД на ЭЭГ. Следует ли рассматривать такое «избыточное сопряжение» механизмов как компенсаторную реакцию или как маркер дезорганизации функциональных систем? Как это соотносится с выявленным снижением когнитивных функций в данной группе?

3. Предложенные логит-регрессионные модели и алгоритмы искусственных нейронных сетей продемонстрировали высокие классификационные характеристики. Как Вы оцениваете воспроизводимость этих моделей в реальной клинической практике и какие ограничения (например, связанные с возрастом, получаемой терапией, гетерогенностью выборки) следует учитывать при их применении? Требуется ли, по Вашему мнению, внешняя валидация моделей на независимой выборке?

Заключение

Таким образом, диссертация Калининой Юлии Юрьевны на тему: «Комплексная клинико-функциональная характеристика пациентов с доброкачественными

эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи изучения клинико-функциональных и электрофизиологических особенностей пациентов с доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме и предложены алгоритмы классификации пациентов в группы с ДЭПД на ЭЭГ и эпиприступами, разными типами эпилептических синдромов. Диссертационная работа соответствует критериям пункта 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 (в действующей редакции), а её автор, Калинина Юлия Юрьевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

Официальный оппонент

Профессор
кафедры неврологии, нейрохирургии и
медицинской генетики ИНН,
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
(Пироговский Университет)
д.м.н., профессор С.Г. Бурд

Адрес: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1
Телефон: +7(495) 434-14-22
e-mail: rsmu@rsmu.ru

Подпись заверяю
Ученый секретарь
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский Университет)
д.м.н., доцент О.М. Демина
08.11.2026