

Минздрав России

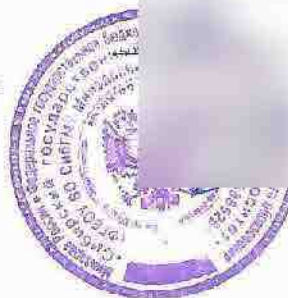
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования  
«Сибирский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050  
Телефон (3822) 53 04 23;  
Факс (3822) 53 33 09  
e-mail: office@ssmu.ru  
<http://www.ssmu.ru>

ОКПО 01963539 ОГРН 1027000885251  
ИНН 7018013613 КПП 701701001

25.04.2024 № 2092  
На № 421-дек/24 от 28.03.2024

УТВЕРЖДАЮ  
Ректор  
д-р мед. наук, доцент



Е.С. Куликов

2024

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Сибирский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о  
научно-практической значимости диссертационной работы Чекаповой  
Екатерины Олеговны: «Клинико-иммунологическое исследование  
аутоиммунных энцефалитов», представленной на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук по специальности

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

### АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Аутоиммунные энцефалиты являются одной из самых частых причин  
постинфекционного энцефалита у взрослых и зачастую поражают лиц молодого  
трудоспособного возраста. Ранняя диагностика и раннее начало  
патогенетической терапии ассоциированы с более благоприятными исходами  
заболевания. Однако, несмотря на развитие методов молекулярной диагностики  
и активный рост знаний об аутоиммунных энцефалитах в последние годы,

своевременная постановка диагноза по-прежнему является непростой задачей, что подчеркивает необходимость поиска диагностических и прогностических маркеров, а также углубления понимания клинических особенностей различных типов заболевания. Отечественные исследования аутоиммунных энцефалитов немногочисленны, комплексный клинический анализ крупной когорты пациентов с данной патологией, а также анализ когорт с отдельными серологическими типами аутоиммунных энцефалитов ранее не проводились.

Особый интерес представляет феномен множественной экспрессии антител к нейрональным и/или глиальным антигенам при аутоиммунных энцефалитах. В таких случаях один из иммунных ответов может быть упущен из виду, а клиническая картина интерпретирована как атипичная презентации одного из них. Кислый фибриллярный белок астроцитов (GFAP) стал еще одним глиальным аутоантигеном, идентификация антител к которому совсем недавно позволила выделить самостоятельное заболевание – аутоиммунную GFAP-астроцитопатию. Кроме того, антитела к GFAP в крови могут обнаруживаться и при других аутоиммунных энцефалитах, при демиелинизирующих заболеваниях, при невоспалительных неврологических расстройствах. Значение этого феномена пока не ясно.

Таким образом, диссертационная работа Чекановой Е.О., в которой проводился клинический анализ аутоиммунных энцефалитов и их взаимосвязи с различными профилями специфичных антител, является актуальной и современной.

### **СВЯЗЬ С ПЛАНОМ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ, В РАМКАХ КОТОРОЙ ВЫПОЛНЕНА ДИССЕРТАЦИЯ**

Диссертационная работа Чекановой Е.О. выполнена в соответствии с планом научных исследований Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» в рамках темы научно-исследовательской работы №122041800155-1.

## **НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертантом проведено комплексное клинико-иммунологическое исследование наиболее крупной когорты пациентов взрослого возраста с аутоиммунным энцефалитом в российской популяции. На основании полученных результатов автором разработан алгоритм дифференциальной диагностики аутоиммунных энцефалитов, не имеющего отечественного аналога.

Автором впервые в России определена частота встречаемости различных этиологических и серологических типов аутоиммунных энцефалитов; подробно описаны ключевые серологические типы аутоиммунных энцефалитов, серия случаев, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией, идентифицированы и охарактеризованы пациенты с аутоиммунной GFAP-астроцитопатией.

Впервые в российской популяции исследован феномен множественной экспрессии антител при аутоиммунном энцефалите. Выполнено определение антител к GFAP у пациентов с аутоиммунными энцефалитами, демиелинизирующими и нейродегенеративными заболеваниями; проанализировано значение GFAP-серопозитивности при данных заболеваниях.

Впервые проведено сопоставление результатов тестирования антител к GFAP в крови с помощью иммуноферментного анализа с определением данных антител методом непрямой иммунофлуоресценции, что позволило определить уровень антител к GFAP в крови, соответствующий положительному результату анализа.

### **ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом выборки, грамотно разработанным дизайном исследования с правильно сформулированными критериями включения и исключения пациентов, применением современных методов исследования, адекватной

статистической обработкой полученных данных. Это позволило правильно интерпретировать полученные результаты и сформулировать обоснованные выводы и практические рекомендации.

## **ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ**

Установлены наиболее распространенные серологические и этиологические типы аутоиммунных энцефалитов у российских пациентов. Выделен ряд аутоиммунных энцефалитов, имеющих специфичные клинические и параклинические характеристики. Разработан алгоритм дифференциальной диагностики аутоиммунных энцефалитов, доступный к применению в реальной клинической практике. Подтверждена специфичность выявления антител к GFAP в цереброспинальной жидкости как диагностического маркера аутоиммунной GFAP-астроцитопатии. Также было показано, что обнаружение антител к MOG, GFAP, интратекального синтеза олигоклонального IgG может быть использовано в качестве дополнительного маркера текущего иммуноопосредованного процесса, поддерживающего диагноз серонегативного аутоиммунного энцефалита. Результаты сопоставления двух методов определения антител к GFAP в крови – иммуноферментного анализа и анализа на основе клеточных линий – могут лечь в основу дальнейшей оценки чувствительности и специфичности иммуноферментного анализа для выявления антител к GFAP.

## **СТРУКТУРА И СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Диссертация изложена на 167 страницах машинописного текста, содержит таблицы, 25 рисунков и 3 приложения. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 25 отечественных и 206 зарубежных источника литературы, а также 8 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

Положения, выносимые на защиту, обоснованы, а выводы соответствуют задачам диссертационного исследования. Оформление диссертации соответствует установленным требованиям. Автореферат изложен четко, структурирован, его содержание соответствует основным положениям диссертации.

### **ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА**

Автору принадлежит определяющая роль в отборе пациентов, анализе медицинской документации, разработке и выполнении протокола исследования, постановке цели, задач, статистическом анализе полученных данных. Диссертант самостоятельно выполнял все этапы клинического осмотра, оценку по клиническим шкалам, интерпретировал лабораторные, нейровизуализационные и нейрофизиологические данные. Определение антиглиальных антител в крови и ликворе пациентов выполнено автором лично (под руководством заведующей отдела лабораторной диагностики ФГБНУ НЦН, д.м.н. Шабалиной А.А.). Автором проанализированы основные отечественные и зарубежные источники литературы, подготовлены и опубликованы статьи в научных журналах.

### **ПОЛНОТА ИЗЛОЖЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ В ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТАХ**

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 5 статей в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

### **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

Результаты диссертационного исследования Чекановой Е.О. могут быть использованы в клинической практике, при проведении дальнейших научных исследований, при обучении ординаторов неврологов. Рекомендуется использовать алгоритм дифференциальной диагностики аутоиммунных энцефалитов при обследовании пациентов с предположением данного диагноза

в дифференциальном ряду. Антитела к поверхностным и внутриклеточным нейрональным антигенам, тип синтеза олигоклонального IgG рекомендуется определять у всех пациентов с подозрением на диагноз аутоиммунного энцефалита. Антитела к GFAP методом непрямой реакции иммунофлуоресценции в цереброспинальной жидкости рекомендуется анализировать у пациентов с периваскулярным паттерном патологического контрастного усиления по данным МРТ, у пациентов с предполагаемым диагнозом васкулита ЦНС с поражением малых сосудов, а также у пациентов с предполагаемым диагнозом рассеянного склероза с такими атипичными проявлениями как гриппоподобный продромальный синдром, общемозговая, психиатрическая симптоматика.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Чекановой Е.О. нет. Логичность построения, четкость основных положений и выводов, позволяет дать анализируемой диссертации позитивную оценку.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Чекановой Екатерины Олеговны «Клинико-иммунологическое исследование аутоиммунных энцефалитов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности Неврология (медицинские науки), является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по клиническому анализу аутоиммунных энцефалитов и их взаимосвязи с различными профилями антинейрональных и антиглиальных антител, оценке частоты встречаемости различных типов аутоиммунных энцефалитов у пациентов взрослого возраста, что имеет важное теоретическое и практическое значение для неврологии.

Диссертация Чекановой Екатерины Олеговны по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции

Постановления от 25.01.2024), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки).

Отзыв на диссертацию обсужден и одобрен на совместном заседании сотрудников кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 15 от «22» апреля 2024 года.

Отзыв направляется в диссертационный совет 24.1.186.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр неврологии».

Заведующий кафедрой неврологии и  
нейрохирургии лечебного факультета  
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор  
(шифр специальности: 3.1.24. Неврология)

В.М. Алифирова

Даю согласие на сбор, обработку и  
хранение персональных данных

В.М. Алифирова

Подпись заведующего кафедрой неврологии и ней  
рохирургии лечебного факультета  
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, доктора мед  
ицинских наук, профессора  
Валентины Михайловны «ЗАВЕРЯЮ»

лечебного факультета ФГБОУ  
профессора Алифириной

Учешый секретарь  
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России  
«24» 04 2024 г.

М.В. Терехова



**Данные об авторе отзыва:** Алифирова Валентина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Адрес:** 634050, РФ, г. Томск, Московский тракт, д. 2

**Телефон рабочий:** +79138500240

**Адрес официального сайта:** <https://www.ssmu.ru>

**E-mail:** [alifirova.vm@ssmu.ru](mailto:alifirova.vm@ssmu.ru)