

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Литвиненко Игоря Вячеславовича, доктора медицинских наук, профессора, начальника кафедры и клиники нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации на диссертационную работу **Чекановой Екатерины Олеговны** «Клинико-иммунологическое исследование аутоиммунных энцефалитов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. – Неврология

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Чекановой Екатерины Олеговны посвящена изучению клинико-иммунологической гетерогенности аутоиммунных энцефалитов. Активное изучение данной группы заболеваний насчитывает не более 20 лет. К настоящему времени накоплены данные об основных серологических типах аутоиммунных энцефалитов, расширяются возможности анализа все более широкого спектра специфичных антител, однако постановка диагноза по-прежнему является достаточно сложной задачей, учитывая выраженный клинический полиморфизм заболевания, ограничения существующих диагностических критериев и высокую частоту серонегативных случаев. При этом ранняя диагностика и своевременное начало лечения крайне важны для благоприятного исхода заболевания. Нерешенной задачей также остается отсутствие общепринятых рекомендаций по лечению аутоиммунных энцефалитов.

В России исследования аутоиммунных энцефалитов единичны, анализ клинических характеристик и краткосрочных исходов отдельных серологических типов, изучение феномена совместной экспрессии антител при аутоиммунных энцефалитах в российской популяции ранее не проводились. Значимым аспектом работы является разработанный автором алгоритм дифференциальной диагностики аутоиммунных энцефалитов, доступный к применению в клинической практике.

Таким образом, учитывая высокую распространенность, потенциальную курабельность заболевания, изучение клинического разнообразия и профилей антител при аутоиммунных энцефалитах является важной медицинской задачей и представляет

несомненный научно-практический интерес, что подчеркивает высокую актуальность проведенного исследования.

Достоверность и новизна результатов работы

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом выборки пациентов, высоким уровнем методологии исследования, использованием адекватных методов статистического анализа данных. Выводы и положения, выносимые на защиту, логически вытекают из полученных результатов, полностью соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Материалы диссертационной работы представлены на ведущих всероссийских конференциях, по теме диссертации опубликовано достаточное количество печатных работ в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России.

В рамках диссертационной работы проведено комплексное клинико-иммунологическое исследование наиболее крупной когорты пациентов взрослого возраста с аутоиммунным энцефалитом в российской популяции. Результаты исследования легли в основу алгоритма дифференциальной диагностики аутоиммунных энцефалитов, не имеющего отечественных аналогов.

Впервые в России подробно охарактеризованы отдельные этиологические и серологические типы аутоиммунных энцефалитов, серия случаев аутоиммунных энцефалитов, ассоциированных с COVID-19, идентифицированы и подробно описаны пациенты с аутоиммунной GFAP-астроцитопатией.

Впервые в российской популяции предпринят анализ феномена совместной экспрессии антинейрональных и антиглиальных антител при аутоиммунном энцефалите. Выполнено определение антител к GFAP у пациентов с аутоиммунным энцефалитом, демиелинизирующими заболеваниями, болезнью Альцгеймера; проведено сопоставление клинических и нейровизуализационных данных с результатами выявления антител к GFAP.

Впервые проведено сопоставление результатов определения антител к GFAP в крови с использованием иммуноферментного анализа с определением антител к GFAP методом непрямой иммунофлуоресценции с клеточной презентацией антигена, что позволило определить уровень антител к GFAP в крови, соответствующий положительному результату анализа.

Ценность диссертационной работы для науки и практики

Практическое значение работы состоит в создании алгоритма дифференциальной диагностики аутоиммунных энцефалитов, который можно использовать в клинической практике. Также было показано, что обнаружение антител к MOG, GFAP, интратекального синтеза олигоклонального IgG может быть использовано в качестве неспецифичного маркера иммуноопосредованного процесса, поддерживающего диагноз серонегативного аутоиммунного энцефалита. Определен уровень антител к GFAP в крови (иммуноферментный анализ), соответствующий положительному результату анализа на клеточных линиях, что может лечь в основу дальнейшей оценки чувствительности и специфичности иммуноферментного анализа для определения антител к GFAP.

Теоретическое значение работы состоит в определении частоты встречаемости отдельных этиологических и серологических типов аутоиммунных энцефалитов, а также частоты ко-экспрессии антиглиальных антител (MOG, GFAP, AQP4) при аутоиммунном энцефалите у российских пациентов. Показано, что SARS-CoV-2 может служить триггером развития аутоиммунного энцефалита, наряду с опухолями и герпетическими энцефалитами. Подтверждена специфичность обнаружения антител к GFAP в ЦСЖ как диагностического маркера аутоиммунной GFAP-астроцитопатии. Результаты работы могут использоваться как при проведении дальнейших научных исследований, так и в обучающем процессе ординаторов неврологов.

Оценка содержания диссертации, её завершенность

Диссертация изложена на 167 страницах машинописного текста, содержит 23 таблицы, 25 рисунков и 3 приложения. Работа оформлена в традиционном стиле, состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, содержащего 206 зарубежных и 25 отечественных источников, а также 8 публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

Во введении автор обоснована актуальность проблемы, определены цель и задачи исследования, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, описана методология исследования, отмечен личный вклад.

В первой главе «Обзор литературы» подробно описаны все основные аспекты современного представления об аутоиммунных энцефалитах, начиная с этиологии и

патогенеза заболевания и заканчивая подробной характеристикой отдельных серологических типов аутоиммунных энцефалитов. Представленный обзор литературы имеет достаточный объем и подчеркивает высокую эрудированность автора в изучаемых вопросах.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» приводится описание дизайна исследования, критериев включения и исключения, дается характеристика исследуемых групп. Исчерпывающе описаны использованные клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. В конце главы приводится описание методов статистического анализа полученных данных. Использованные в работе методы полностью соответствуют цели и задачам исследования.

В третьей главе детально и последовательно изложены собственные результаты исследования. Материал дополнен информативными иллюстрациями и таблицами. В соответствующих подразделах приводится клиническая характеристика и анализ исходов ключевых серологических типов аутоиммунных энцефалитов, а также аутоиммунных энцефалитов как группы заболеваний. Отдельный подраздел посвящен изучению экспрессии антител к GFAP у пациентов с аутоиммунными энцефалитами и другими нейроиммунологическими и нейродегенеративными заболеваниями.

В четвертой главе представлен подробный анализ полученных результатов и их обсуждение, проводится сопоставление с литературными данными.

Выводы и практические рекомендации логичны и вытекают из результатов исследования.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, включая 5 статей в научных рецензированных изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Работа прошла апробацию на ведущих всероссийских конгрессах.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Чекановой Екатерины Олеговны соответствует основным положениям диссертации и отражает актуальность темы, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, материалы и методы исследования, основные результаты, выводы и практические рекомендации.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний, снижающих качество исследования и влияющих на практические результаты диссертации, нет. Вместе с тем в списке литературы приводятся источники не по алфавиту, а в порядке цитирования по тексту диссертации. При знакомстве с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Цель исследования сформулирована как клинический и лабораторный анализ аутоиммунных энцефалитов. При этом в пятой задаче для изучения наличия антител к GFAP указаны, наряду с пациентами с аутоиммунными энцефалитами, еще две группы пациентов демиелинизирующими заболеваниями и болезнью Альцгеймера. Для чего были включены эти пациенты в исследование?

2. Известно, что аутоиммунные энцефалиты относятся к группе заболеваний с нейропильной иммунореактивностью и невысокой информативностью при МРТ. Как Вы можете объяснить достаточно выраженные изменения при МРТ, выявленные в Ваших наблюдениях?

3. Чем подтверждается связь новой коронавирусной инфекции и последующего развития аутоиммунного энцефалита? Встречались ли случаи развития аутоиммунного энцефалита после вакцинации от новой коронавирусной инфекции?

Заключение.

Таким образом, диссертационная работа Чекановой Екатерины Олеговны «Клинико-иммунологическое исследование аутоиммунных энцефалитов», выполненная под руководством д.м.н. Захаровой Марии Николаевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. – Неврология, является законченным самостоятельным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение актуальной научной задачи – разработан алгоритм дифференциальной диагностики аутоиммунных энцефалитов с учетом клинико-иммунологической гетерогенности заболевания, что имеет большое теоретическое и практическое значение для неврологии.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости и достоверности результатов диссертационная работа Чекановой Екатерины Олеговны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением

Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Чеканова Екатерина Олеговна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. – Неврология.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ:


Начальник кафедры и клиники нервных болезней
им. М.И. Аствацатурова ФГБВОУ ВО
«Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор


Литвиненко И.В.

Даю согласие на сбор, обработку
и хранение персональных данных


Литвиненко И.В.

Подпись начальника кафедры и клиники нервных
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.
Российской Федерации, доктора медицинских наук
Вячеславовича «ЗАВЕРЯЮ»


И. Аствацатурова
Министерства обороны
Литвиненко Игоря

Ученый секретарь ученого совета ФГБВОУ ВО
«Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор


Цыган В.Н.

« 8 » мая 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное
учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени
С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж
Телефон: 8(812)667-71-18
Электронная почта: vmeda-na@mil.ru