

ОТЗЫВ

официального оппонента, кандидата медицинских наук Брутяна Амаяка Грачевича на диссертационную работу Крюковой Ксении Константиновны на тему «Предикторы развития посттравматической эпилепсии: комплексный клинико-инструментально-лабораторный анализ», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.24. Неврология и 3.1.10. Нейрохирургия

Актуальность темы диссертационного исследования

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является серьезной глобальной проблемой, ежегодно затрагивающей более 50 миллионов человек по всему миру. Одним из наиболее частых и значимых осложнений ЧМТ является посттравматическая эпилепсия (ПТЭ), которая существенно ухудшает прогноз пациента. Важной особенностью ПТЭ является непредсказуемость времени её манифестации: первые эпилептические приступы могут проявляться через дни, месяцы и даже годы после травмы. Это значительно затрудняет раннюю диагностику и своевременное начало терапии. ПТЭ также часто носит фармакорезистентный характер, что ограничивает эффективность стандартных методов лечения и требует применения альтернативных терапевтических подходов.

Актуальность исследования ПТЭ особенно высока в контексте увеличения частоты среднетяжёлых и тяжелых ЧМТ вследствие дорожно-транспортных происшествий, спортивных травм и конфликтов. Непредсказуемый характер манифестации эпилептических приступов требует новых подходов к раннему выявлению пациентов с высоким риском развития ПТЭ. При этом фармакорезистентность ПТЭ значительно осложняет терапевтическое ведение таких больных, что создаёт необходимость поиска альтернативных методов лечения, в том числе хирургических и инновационных фармакологических

подходов.

Дополнительно, современная медицинская наука сталкивается с проблемой отсутствия унифицированных предикторов развития ПТЭ, пригодных для клинической практики. Это подчеркивает значимость исследований, направленных на выявление надёжных маркеров, включая генетические, нейровизуализационные и нейрофизиологические параметры. Таким образом, предложенная в диссертации тема исследования не только имеет теоретическую и научную новизну, но и обладает высокой практической значимостью для улучшения клинических исходов пациентов с ЧМТ и ПТЭ.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Научные положения, представленные в диссертационной работе, основаны на данных, полученных от репрезентативной группы пациентов. Для формирования выборки применялись разработанные критерии включения и исключения. В исследовании использовались комплексные методы оценки, включая шкалу комы Глазго (ШКГ), нейровизуализационные исследования, генетический анализ и электроэнцефалографический мониторинг, что адекватно задачам исследования. Применение разнообразных показателей, таких как локализация повреждений мозга, наличие посттравматической гидроцефалии, генетические маркеры и электрофизиологические данные, позволило объективно оценить риск развития ПТЭ.

Современные статистические методы анализа данных подтверждают обоснованность и объективность полученных результатов. Выводы и практические рекомендации, предложенные в работе, логично вытекают из проведенного исследования.

Достоверность и новизна результатов работы

Достоверность полученных результатов обеспечивается

репрезентативностью выборки и применением статистических методов анализа с использованием соответствующего современного программного обеспечения. Результаты исследования подтверждены научными данными; сделанные выводы, а также практические рекомендации полностью соответствуют целям и задачам работы.

Научная новизна исследования диссертанта заключается в установлении роли аллельных вариантов СС и СТ однонуклеотидного полиморфизма гена аполипопротеина Е (АПОЕ) (rs429358) в развитии поздних посттравматических приступов. Эти данные открывают новые перспективы для дальнейшего исследования роли указанного гена в патогенезе ПТЭ и могут способствовать разработке персонализированных подходов к профилактике и лечению этого осложнения. Кроме того, важно отметить потенциальную связь между патогенезом ПТЭ и болезнью Альцгеймера в контексте гена АПОЕ. Апопротеин Е уже давно известен как фактор риска развития болезни Альцгеймера. Учитывая, что ЧМТ является значимым предиктором как ПТЭ, так и деменции, изучение влияния АПОЕ на развитие поздних посттравматических приступов может пролить свет на возможные общие механизмы этих заболеваний. Связь между ЧМТ, ПТЭ и болезнью Альцгеймера через ген АПОЕ может способствовать лучшему пониманию нейродегенеративных процессов и разработке методов раннего вмешательства для пациентов, находящихся в группе риска по этим патологиям.

Таким образом, данные исследования не только помогают прогнозировать развитие ПТЭ, но и могут играть роль в понимании долгосрочных последствий ЧМТ, включая нейродегенерацию, что имеет важные последствия для улучшения диагностики и разработки профилактических стратегий в обеих областях.

Выявленные предикторы ПТЭ, связанные с клиническими, нейровизуализационными и электрофизиологическими факторами, имеют особое значение для прогнозирования этого осложнения. В частности, давно известна

связь между низкими показателями по ШКГ и повышенным риском ПТЭ. В последних исследованиях указывается, что диапазон 3–8 баллов по ШКГ ассоциирован с высоким риском развития ПТЭ у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. В данной работе автору удалось более точно определить критический порог — снижение ШКГ ниже 6 баллов существенно увеличивает вероятность развития ПТЭ.

Кроме того, автором были предложены три группы риска, основанные на показателях ШКГ и наличии вдавленных переломов черепа, что представляет собой более чувствительный и специфичный подход к оценке риска ПТЭ. Такой дифференцированный подход позволяет более точно оценить вероятность развития эпилепсии и разработать более индивидуализированные стратегии профилактики и лечения для различных категорий пациентов.

Также были выявлены корреляции между высоким соотношением спектральной плотности дельта- и гамма-волн ЭЭГ в течение первой недели после травмы и риском развития эпилепсии. Эти данные могут сыграть ключевую роль в создании более точных методов ранней диагностики и профилактики ПТЭ.

Исследование Крюковой К.К. полностью соответствует пунктам 6 и 13 паспорта научной специальности 3.1.24 «Неврология», охватывая ключевые аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения заболеваний нервной системы, включая проблематику эпилепсии. Работа посвящена важным вопросам неврологии, таким как ПТЭ, и рассматривает их с точки зрения патогенеза и прогноза, что в полной мере соответствует направлениям данной научной специальности. Данное исследование также отвечает требованиям пунктов 1 и 4 паспорта научной специальности 3.1.10 «Нейрохирургия». Оно затрагивает вопросы травмы центральной нервной системы и её последствий, таких как ПТЭ, а также фокусируется на проблемах реконструктивной и функциональной нейрохирургии, включая нейрохирургические вмешательства при

посттравматической гидроцефалии и их влияние на риск развития эпилепсии.

Научная и практическая значимость результатов

Научная значимость данного исследования заключается в выявлении новых факторов, которые играют роль в развитии ПТЭ. В работе особое внимание уделяется клиническим, нейровизуализационным, генетическим и электрофизиологическим предикторам. Среди ключевых результатов — данные о значимости полиморфизма гена АПОЕ в развитии поздних посттравматических приступов, что открывает новые возможности для понимания механизмов ПТЭ.

Практическая значимость исследования состоит в предложении комплексного подхода к оценке риска ПТЭ. Этот подход включает оценку по ШКТГ, анализ локализации повреждений мозга, наличие посттравматической гидроцефалии, нейрохирургические вмешательства, а также данные генетических маркеров и паттерны ЭЭГ. Полученные результаты имеют потенциал для улучшения диагностики и тактики ведения пациентов с тяжелой ЧМТ.

Кроме того, автор акцентирует внимание на необходимости дальнейших исследований, особенно в области изучения высокочастотных гамма-осцилляций и влияния генетических факторов на развитие ПТЭ.

По теме диссертации Крюковой К.К. было опубликовано 4 работы, из которых 3 статьи включены в международные научные базы данных, такие как Scopus, что подтверждает актуальность и значимость проведенных исследований.

Оформление и содержание работы

Диссертация Крюковой К.К. выполнена в традиционной форме и включает все необходимые разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение, заключение и выводы. Работа состоит из 141 страницы, иллюстрирована таблицами, графиками, рисунками и диаграммами.

Список литературы включает 141 источник, среди которых представлены как отечественные, так и современные зарубежные работы.

Во введении автор раскрывает актуальность исследования, объясняя важность изучения ПТЭ и формулирует цели и задачи работы. Обзор литературы структурирован и посвящён современным данным о предикторах ПТЭ, включая клинические, нейровизуализационные, генетические и электрофизиологические факторы.

Глава «Материалы и методы» детально описывает дизайн исследования и использованные современные статистические методы обработки данных, что обеспечивает надёжность и объективность полученных результатов.

В разделе «Результаты» автор подробно излагает выявленные предикторы развития ПТЭ, такие как клинические показатели, локализация повреждений мозга, наличие генетических маркеров и характерные ЭЭГ-паттерны.

Обсуждение работы включает сопоставление полученных данных с результатами других исследований, подчёркивая значимость новых предикторов ПТЭ для клинической практики.

Выводы чётко соответствуют поставленным задачам исследования и отражают основные достижения работы. Одним из ключевых достоинств диссертации является комплексный подход к изучению предикторов ПТЭ, а также практическая значимость полученных данных, которые могут быть использованы для оптимизации тактики ведения пациентов с тяжелой ЧМТ.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат и представленные публикации диссертации Крюковой К.К. полностью соответствуют основным положениям и выводам исследования.

Материалы изложены доступно, грамотно и последовательно. В автореферате отражены ключевые результаты диссертационной работы.

Замечания

Имеются некоторые вопросы и замечания к диссертанту, которые не снижают в целом положительную оценку диссертации.

1. В ряде случаев в тексте диссертации использование терминов «судороги» и «судорожный» является неточным, заменяя нетождественный термин «приступы», которые могут быть как судорожными, так и бессудорожными.
2. Диссертант в своём исследовании акцентировал внимание преимущественно на количественном анализе ЭЭГ-данных, используя такие методы, как спектральный анализ, что, безусловно, является важным подходом для объективной оценки электрической активности мозга. Однако, было бы целесообразно дополнить исследование анализом классических клинических ЭЭГ-паттернов. Это позволило бы получить более полное представление о состоянии пациентов, так как визуальная интерпретация типичных паттернов ЭЭГ часто предоставляет полезную клиническую информацию, которая может дополнять количественные методы анализа. Такой комбинированный подход мог бы улучшить диагностическую точность и помочь в более комплексной оценке состояния пациентов.
3. В диссертационной работе отсутствуют четкие рекомендации относительно критериев для проведения длительного ЭЭГ-мониторинга у пациентов с тяжелой ЧМТ.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Крюковой Ксении Константиновны на тему: «Предикторы развития посттравматической эпилепсии: комплексный

клинико-инструментально-лабораторный анализ» по научным специальностям 3.1.24. – Неврология и 3.1.10. – Нейрохирургия является законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение задач по поиску предикторов развития посттравматической эпилепсии. Диссертационная работа Крюковой Ксении Константиновны соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Крюкова Ксения Константиновна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.1.24. – Неврология и 3.1.10. – Нейрохирургия.

Официальный оппонент:

заведующий лабораторией
клинической нейрофизиологии,
руководитель программы эпилепсии,
ведущий научный сотрудник,
невролог ФГБНУ НЦН,
кандидат медицинских наук (3.1.24. – Неврология)

А.Г. Брутян

Ученый секретарь ФГБНУ НЦН,
кандидат медицинских наук
25.09.2024 г.

Д.В. Сергеев

