

## ОТЗЫВ НАУЧНОГО РУКОВОДИТЕЛЯ

на диссертацию ассистента детской неврологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

КУДЛАЧ Алисы Игоревны

на тему «Особенности клинических проявлений и оптимизация медикаментозной терапии эпилепсии, коморбидной с расстройствами аутистического спектра у детей», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.11 – нервные болезни

Научные исследования Кудлач Алисы Игоревны, представленные в диссертации «Особенности клинических проявлений и оптимизация медикаментозной терапии эпилепсии, коморбидной с расстройствами аутистического спектра у детей», посвящены одной из значимых проблем детской неврологии – оптимизации диагностики и лечебной тактике эпилепсии, коморбидной с нарушениями психического онтогенеза.

Диссертационное исследование выполнено в рамках заданий двух государственных отраслевых научно-технических программ (ОНТП): «Разработать и внедрить систему экспертно-реабилитационной помощи пациентам детского возраста с терапевтически-резистентными формами эпилепсии» по заданию ОНТП «Разработать и усовершенствовать экспертно-реабилитационные технологии медицинской, профессиональной и трудовой реабилитации» («Экспертно-реабилитационные технологии») № госрегистрации: 20162166 от 13.06.2016 г., срок выполнения: 02.01.2016г. - 31.12.2018г., науч. руководитель: доктор мед. наук, профессор Шалькевич Л.В., отв. исполнитель асс. Кудлач А.И.; «Разработать метод медицинской реабилитации пациентов детского возраста с нарушениями психоречевого развития вследствие перинатального поражения центральной нервной системы» по заданию ОНТП «Разработать и усовершенствовать новые технологии и методы медицинской экспертизы, реабилитации и качества оказания медицинской помощи населению» № госрегистрации 20191604 от 09.07.2019г., срок выполнения: 02.01.2019г. - 31.12.2021г., науч. руководитель: доктор мед. наук, профессор Шалькевич Л.В., отв. исполнитель асс. Кудлач А.И.

Тема диссертации соответствует перечню приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь, определенному государственной программой «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016–2020, 2021-2025 годы, утвержденных постановлением Совета министров Республики Беларусь от 14 марта 2016 г. № 200 и 19 января 2021 г. № 28 соответственно.

Сложность организации диагностического обследования и проведения лечебного процесса у пациентов детского возраста с эпилепсией коморбидной с расстройствами аутистического спектра (РАС) обусловлена тем, что, несмотря на большое количество данных об этиопатогенетических и клинко-диагностических аспектах каждой из вышеназванных нозологий, сведения об

особенностях возникновения, течения и прогноза их коморбидности на современном этапе являются противоречивыми. Недостаточно описаны предикторы развития эпилепсии у пациентов детского возраста с РАС и аутистических нарушений у детей с эпилепсией, не сформирована конкретная клиническая характеристика данного коморбидного фенотипа. На актуальность диссертации указывает и тот факт, что противоэпилептические лекарственные средства (ПЭЛС) могут оказывать положительный эффект не только непосредственно на эпилептические приступы, но и на некоторые основные и дополнительные симптомы РАС при коморбидности этих заболеваний. Однако известные в доступной литературе данные по данному вопросу отличаются малочисленностью, отсутствием алгоритма определения эффективности назначаемого лечения и неубедительными доказательствами их влияния на неврологические и психические симптомы и социальные функции.

В диссертации представлена научно обоснованная характеристика клинических и инструментальных особенностей течения эпилепсии при различных вариантах ее сочетания с РАС. Описаны особенности неврологического, нейропсихологического и социально-бытового статусов у пациентов изучаемой когорты и выделены наиболее значимые клинико-диагностические параметры с позиции динамического наблюдения и оценки эффективности проводимого лечения и реабилитации у детей с эпилепсией, коморбидной с РАС. Выделены наиболее перспективные ПЭЛС с позиции их положительного влияния на основное заболевание и коморбидную нейропсихологическую патологию. Разработан комплексный клинико-инструментальный дифференцированный алгоритм назначения ПЭЛС у пациентов детского возраста с эпилепсией, коморбидной с РАС, 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 РАС, для оптимизации применения результатов диссертационного исследования в практическом здравоохранении.

По материалам диссертации опубликована 91 работа: статьи в отечественных журналах – 19, в журналах СНГ и зарубежных журналах издано 7 работ. В сборниках научных трудов опубликовано 38 работ, из них 28 – в странах СНГ. Тезисы докладов представлены на 21 отечественной конференции и на 12 конференциях в странах СНГ. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 2 инструкции по применению. Опубликованы рационализаторские предложения – 23, патенты на изобретение – 2. Работы в журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертаций, составляют 11,14 авторских листа.

Кудлач Алиса Игоревна является квалифицированным исследователем, умеет проводить критическую оценку и анализ медицинской литературы, владеет современными методами статистической обработки результатов исследования, профессионально владеет навыками обобщения материалов научного исследования, подготовки статей, тезисов, научных докладов и презентаций для выступления на научных конференциях, семинарах,

конгрессах. С 2017 по 2021 год проходила обучение в аспирантуре на кафедре детской неврологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», по окончании 03.06.2021 присвоена научная квалификация "Исследователь" в области медицинских наук (диплом № 0007951). Является активным участником научных медицинских обществ: членом Европейского общества детской неврологии (EPNS) и Российской нейропсихиатрической ассоциации (РНА), членом Белорусской ассоциации врачей (БАВ), Белорусского общества неврологов и нейрохирургов, Европейской Академии неврологии (EAN).

Личностные качества соискателя, ее компетенция в области детской неврологии и проводимых исследований, объем проведенной работы и полученные результаты позволяют считать, что выполненная работа соответствует специальности 14.01.11 – нервные болезни, является законченной, самостоятельно выполненной квалификационной научной работой, имеющей внутреннее единство и отвечающей требованиям п.п. 20-21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий.

Считаю возможным присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни Кудлач Алисе Игоревне за новые научно обоснованные результаты, имеющие практическую составляющую, включающие:

- установление наиболее значимых перинатальных предикторов формирования коморбидности эпилепсии и РАС, которыми являются угроза прерывания беременности ( $N=17,785$ ,  $p<0,0001$ ), хроническая фетоплацентарная недостаточность ( $N=8,086$ ,  $p=0,018$ ), инфекционная патология матери во время беременности ( $N=28,232$ ,  $p<0,0001$ ), гипоксия/асфиксия в интранатальном периоде ( $N=7,498$ ,  $p=0,024$ ), неонатальная энцефалопатия (энцефалопатия недоношенного ребенка) ( $N=3,501$ ,  $p=0,001$ ) и реализация внутриутробного инфицирования ( $N=7,702$ ,  $p=0,021$ );

- описание клинических особенностей эпилептического процесса у пациентов детского возраста с психическим дизонтогенезом, протекающим в варианте РАС: низкой частотой эпилептических пароксизмов и отсутствии значимых возрастных пиков их учащения ( $r=0,188$ ), трендом на увеличение вариативности приступов ( $r=0,452$ ) по мере увеличения возраста пациентов, характерным типом эпилептических приступов для изучаемой когорты - фокальными ( $U=147,5$ ,  $p<0,0001$ ) и генерализованными ( $N=8,403$ ,  $p=0,017$ ) моторными приступами и наличием прямой корреляционной связи со снижением представленности патологической активности ( $r=0,171$ ) и обратной корреляционной связи с ухудшением общего функционального состояния ЦНС ( $r=-0,284$ ) по мере взросления пациентов с эпилепсией, коморбидной с РАС;

- выделение параметров клинического статуса, целесообразных для включения в алгоритм клинической диагностики пациентов детского возраста с Э, коморбидной с РАС: оценку моторно-координаторной сферы, функции сна, эмоционального статуса, сформированности указательного жеста и зрительного контакта, особенностей сенсорной сферы и социального контакта,



познавательной сферы, обучаемости и ведущей возрастной деятельности, интеллектуальных способностей, речевой функции и навыков бытовой адаптации;

- определение наиболее эффективных ПЭЛС в отношении влияния на основное заболевание и сопутствующий дизонтогенез высших психических функций: вальпроевая кислота и топирамат. Топирамат более эффективен в отношении уменьшения частоты ( $U=12,076$ ,  $p<0,0001$ ) и числа ( $U=12,235$ ,  $p<0,0001$ ) эпилептических приступов, а также в снижении выраженности нарушений сенсомоторных стереотипных актов ( $U=13,005$ ,  $p<0,0001$ ), избирательности в социальном взаимодействии ( $U=13,531$ ,  $p=0,001$ ), способности к привлечению к помощи ( $U=13,742$ ,  $p=0,002$ ), способности к специальному подражанию ( $U=14,269$ ,  $p=0,007$ ). Вальпроевая кислота менее эффективна в отношении влияния на эпилептические приступы, однако более эффективна по отношению к способности к применению полученных знаний ( $U=38,226$ ,  $p=0,001$ ), способности к разделению внимания ( $U=39,092$ ,  $p=0,003$ ), интеллектуальным способностям ( $U=38,736$ ,  $p=0,002$ ), импрессивной речи ( $U=35,546$ ,  $p<0,0001$ ), фоновой ЭЭГ-активности ( $U=36,293$ ,  $p<0,0001$ );

- разработку алгоритма выбора медикаментозной терапии для пациентов детского возраста с эпилепсией, коморбидной с РАС, в зависимости от степени выраженности изменений конкретных параметров.

Результаты представляемой диссертационной работы вносят значительный вклад в изучение и решение проблемы лечения пациентов детского возраста с коморбидностью эпилепсии и расстройств аутистического спектра.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой детской неврологии  
Института повышения квалификации  
и переподготовки кадров здравоохранения  
учреждения образования «Белорусский  
государственный медицинский университет»

«01» февраля 2024 г.

