

МИНЗДРАВ РОССИИ  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования «Южно-Уральский  
государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России)

Воровского ул., 64, Челябинск, Россия, 454092  
тел.: (351) 232-73-71, (351) 240-20-20  
e-mail: [kanc@chelsma.ru](mailto:kanc@chelsma.ru), [www.susmu.su](http://www.susmu.su)  
ОКПО 01965538, ОГРН 1027403890865,  
ИНН 7453042876/КПП 745301001,

\_\_\_\_\_ 20\_\_ № \_\_\_\_\_

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 20\_\_

**УТВЕРЖДАЮ:**

И.о. Ректора

А.Г. Мирошниченко

« 22 » \_\_\_\_\_ 2024г.



## **ОТЗЫВ**

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации  
Галуновой Аллы Борисовны на тему: «Клинико-нейровизуализационные  
особенности в оценке тяжести и исхода очаговых форм острого клещевого  
энцефалита» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по  
специальности: 3.1.24. – Неврология.

### **Актуальность избранной темы**

Клещевой энцефалит (КЭ) является важнейшей и приоритетной проблемой  
медико-социального характера для здравоохранения большинства эндемичных  
территорий Российской Федерации. По данным Роспотребнадзора эндемичными по  
клещевому энцефалиту являются 48 из 85 субъектов Российской Федерации.  
Высокие среднемноголетние уровни заболеваемости КЭ регистрируются в  
пределах нозоареала вируса на административных территориях Уральского  
Федерального округа (УРФО).

Экспоненциальный рост исследований по молекулярной эпидемиологии  
вируса КЭ расширил представление о его генотипической и фенотипической  
гетерогенности, что имеет большое значение в изучении феномена природной

очаговости этой инфекции. На территориях УРФО в течение последних десятилетий 95-100 % вирусной популяции представлены сибирским генетическим типом. На фоне цикличности эпидемического процесса на отдельных территориях нозоареала вируса КЭ наблюдается изменение структуры клинических форм заболевания и высокие показатели летальности. В частности, в Свердловской области доля тяжелых очаговых форм ОКЭ за период 2000-2020 гг. составила  $10,87 \pm 5,77$  % (от 4,0 до 22,7 %), средний показатель смертности от КЭ составил  $0,09 \pm 0,06$  на 100 тысяч населения (от 0 до 0,25) при среднемноголетнем уровне 0,1-0,2.

Многочисленными исследованиями Э.А. Кветковой, Л.И.Волковой, Б.А. Ермана и других авторов на Среднем Урале сформирована крупная научная школа по проблеме КЭ. Широко изучены такие аспекты научной проблемы, как семиотика клинических проявлений острых и хронических форм КЭ, патоморфоз и патогенез заболевания. Вместе с тем, остается недостаточно изученной частота встречаемости доминирующих локализаций патологических изменений в структурах ЦНС при нейровизуализации в остром периоде заболевания, их взаимосвязь с клинико-лабораторными данными и прогностическое значение в оценке тяжести и исхода очаговых форм острого клещевого энцефалита. Магнитно-резонансная томография (МРТ) с характерными особенностями локализации и распространенности патологических очагов в центральной нервной системе (ЦНС) имеет важное дифференциально-диагностическое значение, особенно в случаях с атипичным течением заболевания при формировании позднего специфического иммунного ответа к вирусу КЭ. В этом аспекте многие авторы отмечают иммунный патоморфоз клещевого энцефалита, в частности, замедленный антителогенез, длительную персистенцию специфических Ig M, что свидетельствует о недостаточности эффекторных механизмов иммунитета.

Учитывая вышеизложенное, исследование, посвященное детальному изучению особенностей воспалительных очагов в ЦНС при МРТ с определением характерных локализаций и распространенности поражений при различных клинических синдромах острого периода КЭ, влияющих на тяжесть и исход заболевания, представляет большой научный и практический интерес.

Следовательно, диссертационная работа Галуновой А.Б «Клинико-нейровизуализационные особенности в оценке тяжести и исхода очаговых форм острого клещевого энцефалита» является своевременной и актуальной.

### **Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Заболевания нервной системы, при которых отмечается высокий уровень смертности и инвалидизации трудоспособного населения, приводят к значительным прямым и косвенным экономическим затратам. Диагностика и лечение воспалительных поражений нервной системы требует использования многих ресурсов системы здравоохранения, включая интенсивную терапию в условиях реанимационного отделения с использованием аппаратов ИВЛ и дорогостоящих методов реабилитации. Поэтому диссертационное исследование, направленное на изучение клинико-нейровизуализационных особенностей в оценке тяжести и исхода очаговых форм острого клещевого энцефалита, является социально и экономически значимым для реализации плана научно-технического развития Российской Федерации.

### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Результаты исследования имеют несомненную научную новизну.

Автором доказано, что значительная выраженность всех клинических проявлений и высокая степень активности синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с очаговыми формами КЭ взаимосвязаны с развитием патологических очагов в ЦНС, визуализируемых при МРТ исследовании. Выявлены доминирующие локализации патологических очагов в области подкорковых структур, полушарий головного мозга и стволовых структур с характерным двусторонним поражением, ассоциированные с развитием тяжелого течения энцефалитического и полиоэнцефалитического синдромов с высоким риском летального исхода.

Впервые на основании сравнительного анализа клинической картины очаговых форм КЭ с данными магнитно-резонансных исследований и

патоморфологическими изменениями в ЦНС доказано, что в большинстве случаев (87,5%) патологические очаги, выявляемые при нейровизуализации, имели многоуровневый характер, соответствовали клиническим синдромам и распространенным воспалительно-некротическим изменениям при патоморфологическом исследовании в случаях с летальным исходом.

В данном исследовании впервые изучена динамика томографических изменений при очаговых формах КЭ на разных стадиях заболевания: наличие единичных и множественных гиперинтенсивных очагов в T2-режиме во время разгара заболевания с дальнейшим сохранением и прогрессированием патологических очагов на стадии регресса неврологического дефицита и формированием церебральной атрофии в резидуальном периоде.

#### **Значимость для науки и практики, полученных автором диссертации результатов.**

Полученные автором диссертационной работы результаты исследования расширяют существующие научные представления об особенностях клинического течения острого КЭ на различных эндемичных территориях нозоареала вируса КЭ, оценке степени тяжести и исходов очаговых форм КЭ. Разработанные и обоснованные в диссертационной работе практические рекомендации могут быть использованы в практическом здравоохранении. Выявление патологических изменений в ЦНС при МРТ исследовании у пациентов с клиникой вирусного энцефалита в области подкорковых (зрительные бугры, базальные ганглии), стволовых структур (особенно в области варолиева моста и среднего мозга), двусторонний характер поражения могут служить дополнительным подтверждающим дифференциально-диагностическим критерием КЭ.

Наличие у пациентов с очаговыми формами острого КЭ по данным МРТ патологических очагов определенной локализации, а именно в области подкорковых структур в сочетании с поражением полушарий и ствола мозга, их ассоциация с крайне тяжелым течением и высоким риском развития летального исхода может быть применено в качестве прогностического маркера заболевания.

Результаты диссертационной работы внедрены в практику неврологических отделений Свердловской области: ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» (Областной центр клещевых инфекций), МО «Новая больница» г. Екатеринбурга (Городской центр природно-очаговых заболеваний), ГАУЗ СО «Демидовская ГБ» г. Нижнего Тагила.

Материалы диссертации используются в образовательных курсах специалитета, ординатуры и аспирантуры по неврологии на кафедре нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

### **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений**

Тщательное изучение и анализ современной литературы позволили автору диссертационной работы получить объективное представление о состоянии изучаемой проблемы, определив цель, задачи и методы исследования. Для выполнения основных целей и задач диссертационной работы было проведено открытое когортное проспективное исследование 79 пациентов с очаговыми формами КЭ. Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы Галуновой А.Б. не вызывает сомнений и определяется логической структурой исследования. Дизайн исследования актуален и построен в соответствие с поставленными задачами.

Автором последовательно, системно проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных данных у пациентов с очаговыми формами ОКЭ, нейровизуализационных паттернов, патоморфологических изменений по данным аутопсий у пациентов с летальными исходами от КЭ. Итогом диссертационного исследования является систематизация и анализ особенностей формирования воспалительных очагов в ЦНС в острый период заболевания с определением характерных МРТ паттернов, взаимосвязанных с тяжестью и исходом заболевания.

Степень достоверности научных положений, выводов и рекомендаций подтверждается: репрезентативностью выборки, четко сформулированными критериями включения и невключения в исследование, сравнительным

комплексным анализом клинико-лабораторных данных и результатов МРТ исследования и использованием современных методов статистической обработки полученных данных.

Поставленная цель достигнута. Выводы логически обусловлены, соответствуют цели и задачам, вытекают из содержания работы и отражают сформулированные рекомендации.

#### **Рекомендации по использованию выводов и результатов диссертации**

Полученные данные целесообразно использовать в работе неврологических, инфекционных отделений, отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) лечебно-профилактических организаций, где оказывается специализированная медицинская помощь пациентам с острыми формами клещевого энцефалита.

#### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению**

Диссертационная работа логично построена и хорошо структурирована. Она изложена на 245 страницах печатного текста, включает введение, обзор литературы, материал и методы, пять глав собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Для наглядности диссертация наполнена 44 рисунками и 56 таблицами. Библиографический указатель содержит 226 источника по избранной теме, из них 166 – отечественных и 60 – зарубежных авторов. Представленный автором материал изложен последовательно, доступно и соответствует поставленным задачам и цели исследования.

Введение написано традиционно. В нем представлены актуальность, новизна, практическая значимость, цель и задачи исследования.

В первой главе автор проводит анализ современной литературы по теме диссертационного исследования. Подробно представлена современная эпидемиологическая ситуация по КЭ в РФ и УРФО, особенности современного течения КЭ. Подробно описана нейровизуализационная картина при остром КЭ и других вирусных энцефалитах. Следует отметить подробный анализ иммунопатогенеза и патоморфоза заболевания в рамках существующих научных концепций.

В главе «Материалы и методы исследования» раскрыта методология исследования, технологии сбора данных, представлена общая характеристика групп исследования, что позволяет объективно оценить репрезентативность выборки и достоверность полученных данных. Методология исследования базировалась на комплексе современных клинико-лабораторных, инструментальных (МРТ исследование), иммунологических, серологических, патоморфологических и статистических методов исследования. Вместе с тем недостаточно подробно описаны используемые в диссертационной работе иммунологические и патогистологические методы исследования. В связи с отсутствием четких клинических критериев градации периодов течения острого клещевого энцефалита, в работе было предложено авторское деление, исходя из клинических и серологических особенностей очаговых форм заболевания: первые 10 дней болезни - период разгара заболевания, с 11 по 20 день болезни — период стабилизации процесса, с 21 по 30 день болезни - период регресса острого периода, с 31 по 50 день болезни - ранний восстановительный период и с 51 дня болезни и далее - стадия восстановления и исходов острого периода.

Следующие три главы представляют собой результаты собственных исследований автора. В главе «Роль клинических особенностей очаговых форм клещевого энцефалита в развитии патологических изменений при МРТ-исследовании нервной системы» подробно описаны динамика развития и семиотика неврологических синдромов и клинико-лабораторные особенности острого КЭ. В главе представлены клинические особенности летальных случаев очаговых форм острого клещевого энцефалита, сопровождавшихся патологическими изменениями при МРТ-исследовании. У всех пациентов с летальным исходом была клиника тяжелых очаговых форм острого клещевого энцефалита с двумя клиническими вариантами многоуровневого поражения ЦНС: энцефалополиоэнцефаломиелитический и энцефалополиоэнцефалитический синдромы. Ведущей причиной летальных исходов явилось развитие отека головного мозга и дислокационный синдром. На основании динамики показателей клеточного и гуморального иммунитета в основной группе исследования отмечено замедление

темпов формирования гуморального иммунного ответа в результате более значительного вторичного иммунодефицитного состояния, что приводит к развитию выраженных процессов воспаления в головном мозге с формированием лимфоцитарных инфильтратов, воспалительных изменений в стенках сосудов, отеку окружающих тканей за счет увеличения проницаемости гематоэнцефалитического барьера, что, вероятно, и является одним из механизмов появления очагов воспаления, выявляемых при МРТ-исследовании, которые носят преимущественно экссудативно-пролиферативный характер. На фоне замедленных темпов клеточного ответа первичный и вторичный гуморальный ответ в группе сравнения развивался быстрее и активнее, чем в основной группе исследования, что, вероятно, способствует лучшей противовирусной защите и не приводит к развитию воспалительных очагов в ЦНС. В четвертой главе диссертационной работы представлен анализ МРТ-картины очаговых форм КЭ, с определением частоты и особенностей поражения структур ЦНС, сопоставление данных нейровизуализации и неврологических синдромов, отражена динамика МРТ картины головного и спинного мозга в разные периоды наблюдения, в том числе на отдаленных сроках у пациентов со стабильными остаточными неврологическими симптомами. Установлено, что формирование патологических очагов при МРТ-исследовании очаговых форм острого КЭ ассоциировано с высокой степенью тяжести и полисиндромностью клинических проявлений с доминированием синдрома нарушения сознания, признаками многоуровневого поражения ствола мозга, с формированием спастического тетрапареза выраженных и вялых парезов. Представленное в диссертационной работе катamnестическое наблюдение является уникальным, так как является чрезвычайно редким для клинической практики и научных исследований. Пятая глава посвящена комплексному сопоставлению результатов клинических, нейровизуализационных, патоморфологических исследований при очаговых формах ОКЭ. Сделан вывод, что наличие в острый период заболевания очагов воспаления при МРТ-исследовании в области подкорковых и стволовых структур могут свидетельствовать о ведущей роли поражения данных структур в утяжелении клиники очаговых форм заболевания. В



заключении полученные результаты сопоставляются с известными данными литературы, что подчеркивает новизну проведенного научного исследования и его научное и практическое значение, убедительно доказывая, что появление патологических изменений на МРТ ассоциировано с тяжелым течением всех клинических синдромов очаговых форм заболевания в сочетании с высокой активностью клеточного иммунитета, замедленной реакцией общего и специфического гуморального ответа с затяжным развитием очагового неврологического дефицита, высоким риском развития тяжелых инвалидизирующих последствий и летальных исходов.

Выполненное диссертационное исследование основано на большом клиническом и диагностическом материале, который подвергнут многостороннему и глубокому анализу для получения достоверных результатов. Важно подчеркнуть, что в работе затронуты преимущественно неврологические аспекты проблемы острого КЭ, чрезвычайно значимые для ургентной практики врачей неврологов.

Сформулированные выводы согласуются с задачами настоящего исследования, представляют несомненный теоретический интерес, имеют практическое значение и логично вытекают из изложенного материала. Работа представляет собой завершенное исследование, в ходе которого получены новые данные, сформулированы и предложены практические рекомендации.

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам, представляемым на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

**Замечания по работе.**

Замечаний по работе нет.

**Вопросы:**

1. По современным представлениям гетерогенность субтипов вируса КЭ определяют различия в клинической картине на различных эндемичных территориях нозоарела вируса КЭ. По Вашим данным, в клинической картине острого КЭ в Свердловской области преобладают многоуровневые формы (энцефалополиоэнцефаломиелитические), на других территориях (например, в

Челябинской области) менигоэнцефалитические. Как Вы можете объяснить эти различия? Есть ли данные по Свердловской области о циркуляции субгенотипов сибирского субтипа вируса КЭ?

2. В клинических рекомендациях указано на важность оценки клинических, лабораторных и нейровизуализационных данных при очаговых формах острого КЭ в связи с высоким риском затяжного течения выраженных воспалительно-деструктивных процессов в головном мозге, выявляемых при МРТ-исследовании, с риском развития прогрессивных форм заболевания. При этом в данном исследовании в отдаленном периоде наблюдения не зафиксировано прогрессивных форм заболевания. Как оценивались подобные риски?

3. Какие методы иммунологических исследований использованы в работе?

#### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Содержание диссертационного исследования полностью отражено в автореферате, включает все требуемые разделы, в том числе актуальность, материалы и методы исследования, результаты, выносимые на защиту положения, выводы и практические рекомендации.

#### **Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати**

Результаты диссертационного исследования нашли отражение в 11 научных статьях, в том числе в четырех статьях в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России.

#### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Галуновой Аллы Борисовны на тему: «Клинико-нейровизуализационные особенности в оценке тяжести и исхода очаговых форм острого клещевого энцефалита» является законченной научно-квалифицированной работой, в которой содержится решение научной задачи, а именно изучение особенностей формирования воспалительных очагов в ЦНС при МРТ-исследовании в остром периоде КЭ с определением характерных паттернов, клинико-иммунологических нарушений, влияющих на тяжесть и исход заболевания,

что имеет важное значение для медицины, а именно для специальности – неврология и соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученых степеней, установленным пунктом 9 Положения «О порядке присуждения ученой степени» от 24.09.2013. № 842 (в действующей редакции Постановления Правительства РФ №415 от 18.03.2023), а ее автор заслуживает присуждение искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.24. – Неврология.

Отзыв обсужден на совместном заседании проблемной комиссии по неврологии, психиатрии и наркологии, кафедры нервных болезней и кафедры инфекционных болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Протокол № 7 от 29.01.2024.

Заведующий кафедрой нервных болезней  
ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Минздрава России

доктор медицинских наук, доцент

Мария Ильинична Карпова

Профессор кафедры инфекционных болезней  
ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Минздрава России

доктор медицинских наук, доцент

Алена Борисовна Конькова-Рейдман

*Ирина Александровна*  
Начальник управления  
кадров

*12.02.2024.*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
454092 г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64; Тел. (351)240-20-20, факс (351)232-74-82; электронная почта [kanc@chelsma.ru](mailto:kanc@chelsma.ru); сайт: [susmu.su](http://susmu.su)

## СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

предоставившей отзыв на диссертацию Галуновой Аллы Борисовны на тему: «Клинико-нейровизуализационные особенности в оценке тяжести и исхода очаговых форм острого клещевого энцефалита»

по специальности: 3.1.24 - Неврология

Полное наименование организации в соответствии с Уставом	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Сокращенное наименование организации в соответствии с Уставом	ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
Место нахождения организации	454092, Российская Федерация, Уральский федеральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64
Почтовый адрес	454092
Телефон (при наличии)	+7(351)240-20-20,
Адрес электронной почты (при наличии)	kanc@chelisma.ru
Адрес официального сайта в сети «Интернет» (при наличии)	susmu.su
Сведения о лице, утведившего отзыв ведущей организации: Ф.И.О, ученая степень, ученое звание, должность	Нуриева Наталья Сергеевна - доктор медицинских наук, доцент, проректор по стратегическому развитию, науке и инновациям ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
Сведения о лице, составившего отзыв ведущей организации: Ф.И.О, ученая степень, ученое звание, должность	Карпова Мария Ильинична — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой нервных болезней
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций), перечень согласно ГОСТ	Конькова-Рейдман, А. Б. Особенности современного течения клещевого энцефалита на Южном Урале // Журнал инфектологии. – 2017. – Т.9, №S2. – С.52-53. Злобин, В.И. Клещевой энцефалит в России: вопросы этиологии, эпидемиологии и профилактики / В. И. Злобин, Ю. П. Джигоев, А. Б. Конькова-Рейдман [и др.] // Журнал инфекционной патологии. – 2018. – Т23, №1-4. – С. 19-20. Конькова-Рейдман, А. Б. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита на современном этапе / А. Б. Конькова-Рейдман, Л. В. Тер-Багдасарян, Р. Р. Косарева [и др.] // Журнал инфектологии. – 2019. – Т.11, №1 S1. – С. 70-71.

Конькова-Рейдман, А. Б. Клинико-эпидемиологические особенности инфекций, экологически связанных с клещами, в Челябинской области / А. Б. Конькова-Рейдман, Д. Н. Барсукова, Е. И. Бондарнеко [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2019. – Т.24, №3(19). – С. 178-187.

Конькова-Рейдман, А. Б. Peroксидация липидов и окислительная модификация белков в патогенезе клещевого энцефалита т иксодовых клещевых боррелиозов // А. Б. Конькова-Рейдман, Д. Н. Барсукова, А. И. Синицкий [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2020. – Т.25, №5. – С. 215-227.

Карпова, М.И. Головные боли при новой коронавирусной инфекции // М.И. Карпова, О.В. Сероусова, В.В. Соленов, В.И. Карпова // Российский журнал боли. – 2021. - Т. 19. № 4. С. 31-36.

Проректор по стратегическому развитию,  
науке и инновациям  
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор



Н.С. Нуриева