

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Каркашадзе Георгия Арчиловича, представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24 – неврология и 3.1.21 – педиатрия «Нейробиологические основы формирования лёгких когнитивных нарушений у детей: новые подходы к диагностике и ведению пациентов»

Актуальность выбранной темы научного исследования обусловлена наличием «белых пятен» практически по всем аспектам проблемы лёгких когнитивных нарушений (ЛКН) у детей. Несмотря на относительно высокую распространённость отдельных состояний из этой группы (3–7% по зарубежным данным), они продолжают занимать пограничное положение между неврологией, психиатрией, психологией и логопедией, и, как следствие, остаются на периферии исследовательского интереса. В Российской Федерации НИР, посвящённые когнитивному компоненту здоровья ребёнка, составляют менее 10% всех научных работ, а полноценные эпидемиологические, этиопатогенетические и нейровизуализационные исследования ЛКН как единой группы состояний ранее не проводились. Спектр причин, способных реализоваться в виде ЛКН, включает значительное число нозологических единиц, в МКБ-10 эти расстройства искусственно отделены от нарушений неврологических механизмов, не определены надёжные предикторы развития ЛКН, недостаточно разработаны подходы к ранней диагностике и профилактике этих состояний. Перечисленные обстоятельства определили актуальность настоящего исследования.

Научной новизной работы прежде всего является впервые проведённая интегративная оценка эпидемиологических, клинико-анамнестических, нейромолекулярных и нейровизуализационных характеристик ЛКН у

российских детей. На репрезентативной популяционной выборке 11-летних школьников из 8 крупных городов всех федеральных округов России впервые установлена распространённость сочетанных ЛКН в среднешкольном возрасте (7,5%) и доказана их тесная связь с низкой академической успеваемостью; показана приоритетная вовлечённость в развитие ЛКН конструктивного праксиса и вербально-логического мышления при отсутствии связи с фактором ведущей руки.

Впервые установлено более 30 факторов риска ЛКН с распределением по преконцепционному, антенатальному, интранатальному и постнатальному периодам. К наиболее высоко значимым из них (с отношением шансов более 4) отнесены: нарушение свёртываемости крови у матери до наступления беременности, ожирение матери до беременности, зачатие путём вспомогательных репродуктивных технологий, две и более патологии беременности с 7-й недели, неврологическая симптоматика и потребность в ИВЛ в ранний неонатальный период. Разработана прогностическая модель риска ЛКН с чувствительностью 90,55%, специфичностью 81,8% и точностью 87,5%, объясняющая 67,5% вариабельности наличия или отсутствия ЛКН (R^2 Нэйджелкерка = 0,675).

Впервые в мире на популяционной выборке детей продемонстрирована прямая связь содержания железа в сыворотке крови с состоянием когнитивных функций и академической успеваемостью; установлено пороговое значение 26,45 мкмоль/л как маркера принадлежности к более успешному когнитивному кластеру. Также впервые установлена связь вариабельности ширины эритроцитов (RDW-CV) с когнитивными нарушениями у детей.

Впервые у детей с ЛКН с применением клинико-нейробиологической методологии определены паттерны нейромолекулярных и микроструктурных изменений мозга. Установлен специфический нейропептидный профиль ЛКН — повышение в сыворотке крови

содержания фактора роста нервов, мозгового нейротрофического фактора, нейротрофина-3, нейротрофина-4 и бета-секретазы, при этом два первых нейропептида специфичны именно для ЛКН и не определяются при других хронических неврологических заболеваниях. По данным МР-морфометрии впервые описаны структурно-анатомические субстраты ЛКН — снижение объёмов серого вещества отдельных извилин теменных и височных долей и долек мозжечка, а также впервые показанное снижение объёма и толщины коры энторинальной области. Получены новые подтверждения нейробиологического сродства ЛКН и СДВГ (высокая коморбидность, общие факторы риска, пересечения микроструктурных изменений), что позволило рассматривать их как этиопатогенетически близкородственные состояния. На основании полученных результатов разработана новая нейробиологическая концепция развития ЛКН у детей.

Цель исследования сформулирована чётко, задачи исследования служат поставленной цели, основные положения, доказательства и выводы убедительны и детально аргументированы.

Методы исследования выбраны соответственно поставленной цели и задачам, включают последовательный анализ когнитивных функций по результатам стандартизованного тестирования, оценку социально-демографических и клинико-anamnestических характеристик, лабораторное обследование, иммуноферментный анализ нейроспецифических пептидов и маркеров нейромессенджера и нейрорецептора в сыворотке крови, обзорную оценку и постпроцессинговую МР-морфометрию головного мозга. Работа выполнена последовательными этапами, каждый из которых представлен отдельным дизайном и обособленной выборкой участников. Автором обследованы 1036 школьников из 8 крупных городов, представляющих все федеральные округа России (с лабораторным обследованием 729 из них); проведено сравнение 154 детей с ЛКН/СДВГ и 190 неврологически здоровых детей; выполнено нейромолекулярное обследование 270 детей с

использованием 7 моделей нейропатологии; проведена МР-морфометрическая оценка у 90 детей разных групп. Объём выборок достаточен для выполнения поставленных задач и корректной обработки современными статистическими программами.

Результаты исследования интерпретируются корректно, дизайн исследования соответствует выбранным статистическим подходам и оцениваемой выборке. Автором проведён расчёт отношения шансов и показателей относительного риска, использованы непараметрические критерии (Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса), критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера, корреляционный анализ по Спирмену и Кендаллу, метод k-средних, бинарная логистическая регрессия и ROC-анализ, что позволило сформулировать ряд прогностических правил. Работа отличается методической обоснованностью, новаторским подходом к интеграции эпидемиологических, нейромолекулярных и нейровизуализационных данных в рамках единой нейробиологической концепции, а также последовательностью изложения.

Наиболее значимые результаты, полученные в настоящей работе, состоят: в установлении истинной распространённости сочетанных ЛКН у российских детей среднего школьного возраста и их связи с академической успеваемостью; в доказательстве ведущей роли нетяжёлых перинатальных поражений ЦНС, в том числе в ранее недооценённой части (как минимум у 32,1% детей с ЛКН), и постнатальных соматических факторов (в первую очередь — уровня железа в крови) в развитии ЛКН; в выявлении специфического нейропептидного профиля и микроструктурного субстрата ЛКН с акцентом на ранее малоизученной энторинальной коре; в доказательстве этиопатогенетического сродства ЛКН и СДВГ; в формулировании целостной нейробиологической концепции ЛКН у детей и научно обоснованной системы рекомендаций по их ранней диагностике, профилактике и лечению с учётом возрастных окон нейропластичности.

Выводы соответствуют поставленным цели и задачам.

Опубликованные работы, так же, как и автореферат, полностью отражают содержание диссертации. По теме диссертации опубликована 21 работа, в том числе 14 — в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, 11 — в изданиях, входящих в базу данных Scopus, 5 — в изданиях, входящих в базу данных Web of Science. Результаты работы доложены автором на конгрессах педиатров России (2021–2025 гг.), Балтийском конгрессе по детской неврологии, конгрессах Европейской педиатрической ассоциации (Загреб, 2021; Анталия, 2023) и других всероссийских и международных научных форумах. Особо следует отметить реальное внедрение результатов работы: по предложению диссертанта в порядок проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних (Приказ Минздрава России от 14 апреля 2025 г. № 211н) дополнительно введён осмотр невролога в возрасте 1,5 лет для детей группы риска расстройств нейроразвития; отдельные положения работы включены в клинические рекомендации «Специфические расстройства речевого развития у детей»; разработанный автором способ оценки когнитивных функций детей школьного возраста защищён патентом на изобретение № 2701399 С1.


Принципиальных замечаний нет.

В ходе изучения материалов, представленных в автореферате, возник следующий вопрос: какие практические алгоритмы скрининга и маршрутизации пациентов из группы риска ЛКН на этапе первичного звена (педиатр, невролог поликлиники) могут быть предложены автором с учётом установленного перечня преконцепционных, антенатальных и неонатальных факторов риска и разработанной прогностической модели?

Заключение. Диссертация Г. А. Каркашадзе «Нейробиологические основы формирования лёгких когнитивных нарушений у детей: новые подходы к диагностике и ведению пациентов», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук, является самостоятельно

выполненной, законченной научно-квалификационной работой, совокупность положений которой содержит решение крупной научной проблемы, касающейся эпидемиологии, этиопатогенеза, диагностики и подходов к ведению лёгких когнитивных нарушений у детей с современных нейробиологических позиций. Работа вносит значительный вклад в теорию и практику здравоохранения. Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 (абзац 1) «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. с изменениями, внесёнными постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24 – неврология и 3.1.21 – педиатрия.

Доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой
госпитальной педиатрии и неонатологии

 Каширская Е.И.
(Ф.И.О.)

«13» мая 2026 г.

Подпись Каширской Е.И. заверяю
Учёный секретарь, доктор медицинских наук,
профессор



 Кантемирова Б.И.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 414000 г. Астрахань, ул. Бакинская, 121

Тел.: +7 (8512) 66-94-80

E-mail: post@astgmu.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Каркашадзе Георгия Арчиловича
**«Нейробиологические основы формирования лёгких когнитивных
нарушений у детей: новые подходы к диагностике и ведению
пациентов»**, представленной на соискание учёной степени доктора
медицинских наук по специальностям 3.1.24. Неврология и 3.1.21. Педиатрия

Актуальность темы

Несмотря на распространённость отдельных форм лёгких когнитивных нарушений (ЛКН) — дисфазии, дислексии, дисграфии, дискалькулии, диспраксии, смешанные специфические расстройства психологического развития, в детской популяции (3–7 %); и их прямую связь с дальнейшей школьной успеваемостью и социальной адаптацией, проблема характеризуется недостаточной изученностью эпидемиологических характеристик, факторов риска и нейробиологических механизмов формирования этих расстройств. Действующие представления, отражённые в МКБ-10, продолжают рассматривать данные нарушения вне связи с неврологическими механизмами, что задерживает сроки диагностики до школьного возраста и существенно ограничивает терапевтические возможности, поскольку основные процессы синаптогенеза и нейропластичности активированы в первые пять лет жизни. В отечественной медицине комплексные исследования по проблеме ЛКН ранее не выполнялись. Исходя из вышеизложенного, диссертационная работа Каркашадзе Г.А. актуальна и своевременна.

Теоретическая значимость и научная новизна

Научная новизна выполненного исследования не вызывает сомнений. Автором впервые на репрезентативной выборке российских школьников (1036 детей из всех федеральных округов) получены данные о распространённости сочетанных ЛКН у детей среднего школьного возраста (7,5 %) и их высокой внутригрупповой коморбидности (75,8 %). Разработан и запатентован способ оценки когнитивных функций детей школьного возраста при популяционных исследованиях (патент № 2701399 С1). Принципиально новым является установление более 30 факторов риска ЛКН, относящихся к преемупционному, анте-, интра- и постнатальному периодам, среди которых наиболее значимыми оказались признаки неврологического неблагополучия новорождённого, потребность в ИВЛ в раннем неонатальном периоде, зачатие с применением вспомогательных репродуктивных технологий, две и более патологии беременности, нарушение

свёртываемости крови у матери. Впервые в мире на популяционной выборке показана прямая связь содержания железа в сыворотке крови с состоянием когнитивных функций у детей и установлена связь вариабельности ширины эритроцитов с когнитивными нарушениями.

Существенным научным результатом работы является характеристика специфического нейропептидного профиля при ЛКН (повышение содержания фактора роста нервов, мозгового нейротрофического фактора, нейротрофинов 3 и 4, бета-секретазы), отражающего максимальную активацию процессов нейропластичности именно при данной группе расстройств. Применение МР-морфометрии головного мозга позволило соискателю впервые описать макро- и микроструктурные паттерны ЛКН, в том числе принципиально важные данные о снижении объёма и толщины энторинальной коры, ответственной за инициацию синаптической пластичности в гиппокампе. Получены новые подтверждения нейробиологического сродства синдрома дефицита внимания и гиперактивности с ЛКН на основании общности факторов риска и микроструктурных изменений мозга. На основании комплекса полученных результатов автором сформулирована новая нейробиологическая концепция развития ЛКН, обосновывающая необходимость пересмотра прежних подходов к ведению пациентов.

Практическая значимость работы

Полученные автором научные результаты тесно связаны с практической значимостью исследования. Разработана прогностическая модель риска ЛКН у детей, основанная на комбинации прекоцепционных, анте- и неонатальных предикторов с точностью предсказания до 87,5 %. Сформулированные практические рекомендации могут широко использоваться неонатологами, педиатрами, неврологами, психиатрами для раннего выявления групп риска и своевременной диагностики ЛКН. Предложенный пересмотр клинического значения макроструктурных МР-изменений (расширений периваскулярных пространств, асимметрий желудочков, мелких резидуальных кистозных очагов) ориентирует практикующих врачей на более внимательное отношение к этим находкам в раннем детском возрасте. Существенной практической ценностью обладают рекомендации по динамическому мониторингу содержания железа в крови у детей раннего и дошкольного возраста с целью профилактики когнитивных дисфункций. Важно отметить, что результаты исследования получили высокий уровень внедрения: на основании работы соискателя Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 апреля 2025 г.

№ 211н в порядок проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних дополнительно введён осмотр невролога в возрасте 1,5 лет. Отдельные положения включены в клинические рекомендации «Специфические расстройства речевого развития у детей».

Достоверность и обоснованность результатов

Цель и задачи работы сформулированы компетентно, соответствуют общей концепции исследования и обоснованы актуальностью проблемы. В диссертации использован комплексный методологический подход, включающий клинические, нейропсихологические, лабораторные (биохимические, иммунохимические), нейровизуализационные (МРТ, постпроцессинговая МР-морфометрия) и эпидемиологические методы исследования. Достаточный объём фактического материала (1036 школьников из 8 крупных городов России, 154 ребёнка с ЛКН/СДВГ, 270 детей в нейромолекулярном исследовании, 144 ребёнка в нейровизуализационном исследовании), его статистическая обработка с применением современных методов (IBM SPSS Statistics 26.0, Python — модули matplotlib, scipy, pandas, numpy; ROC-анализ, кластеризация k-средних, регрессионный анализ) обеспечивают высокую степень достоверности и обоснованности научных положений и выводов. Выводы и практические рекомендации в полной мере соответствуют результатам проведённого исследования.

По теме диссертации опубликована 21 научная работа, в том числе 14 — в рецензируемых журналах, входящих в перечень, рекомендованных ВАК, 11 работ — в журналах, индексируемых в базе данных Scopus, 5 работ — в журналах, индексируемых в Web of Science. Полученные материалы доложены и обсуждены автором на крупных российских и международных научных форумах, включая конгрессы Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA, Загреб, 2021; Анталия, 2023), Балтийский конгресс по детской неврологии (Санкт-Петербург, 2023), конгрессы педиатров России (Москва, 2021–2025 гг.).

Автореферат имеет традиционную структуру и содержит все необходимые разделы, чётко представлены дизайн и этапы исследования с описанием использованных методов обследования. Работа выполнена на высоком методическом уровне, изложена в академическом стиле; аргументированы теоретическая и практическая составляющие, обоснована цель исследования, выводы логичны и полностью соответствуют поставленным задачам.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Заключение

Таким образом, актуальность темы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, объём и методический уровень проведённых исследований, результаты которых представлены в автореферате, позволяют сделать заключение о том, что диссертационная работа Каркашадзе Георгия Арчиловича «Нейробиологические основы формирования лёгких когнитивных нарушений у детей: новые подходы к диагностике и ведению пациентов» является завершённым научно-квалификационным трудом, направленным на решение важной научной проблемы современной неврологии и педиатрии, и соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени доктора медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени по специальностям 3.1.24. Неврология и 3.1.21. Педиатрия.

Доктор медицинских наук,
руководитель научно-исследовательского отдела
Научно-практического центра детской психоневрологии
Департамента здравоохранения Москвы

Быкова Ольга Владимировна

«14» 05 2026 г.



Подпись д.м.н. Быковой О.В. заверяю:

Ученый секретарь ГБУЗ «Научно-практический центр
детской психоневрологии Департамента здравоохранения
города Москвы», к.б.н
С.В. Тихонов



Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента
здравоохранения города Москвы»

г. Москва, Мичуринский проспект, д. 74. Тел.: +7 (495) 430-80-40.

Эл. почта: npcdp@zdrav.mos.ru

Отзыв

на автореферат диссертации «Нейробиологические основы формирования лёгких когнитивных нарушений у детей: новые подходы к диагностике и ведению пациентов» Каркашадзе Георгия Арчиловича, представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24. Неврология и 3.1.21. Педиатрия

Актуальность проблемы

В современной неврологии и педиатрии одной из актуальных и социально значимых проблем являются лёгкие когнитивные нарушения (ЛКН) у детей — расстройства речи, чтения, письма, счёта и моторики, проявляющиеся с раннего возраста при сохранном интеллекте, но существенно затрудняющие усвоение общеобразовательной программы. Зарубежные эпидемиологические исследования отдельных состояний из группы ЛКН единичны, а во всей совокупности ЛКН – отсутствуют; в России подобные исследования не проводились. Несмотря на высокую социальную значимость, ЛКН занимают «пограничную» позицию между неврологией и психиатрией, что обуславливает дефицит концептуальных представлений об их этиопатогенезе. До настоящего времени остаются нерешенными вопросы о факторах риска, нейромолекулярных и структурно-анатомических механизмах формирования ЛКН, отсутствуют системные подходы к ранней диагностике, что приводит к запоздалому началу лечебных вмешательств, упускающих возрастные окна высокой нейропластичности. С учётом изложенного диссертационная работа Каркашадзе Г.А., направленная на обоснование с современных нейробиологических позиций новых подходов к ведению детей с ЛКН, является актуальной и востребованной.

Научная новизна

Новизна исследования заключается в том, что на основании комплексного клинико-эпидемиологического, клинико-анамнестического, нейромолекулярного и нейровизуализационного подхода впервые получены

данные о высокой распространенности сочетанных ЛКН у российских детей среднего школьного возраста (7,5%) и установлена их тесная связь с низкой академической успеваемостью. Впервые в Российской Федерации идентифицировано более 30 прекоцепционных, анте-, пери- и постнатальных факторов риска развития ЛКН, среди которых наиболее значимыми оказались неврологическое неблагополучие новорожденного в ранний неонатальный период, потребность в ИВЛ, зачатие с применением вспомогательных репродуктивных технологий, патология течения беременности и стрессовые реакции матери. Принципиально новым является установление на популяционной выборке прямой связи содержания железа в крови с состоянием когнитивных функций у детей, а также связи вариабельности ширины распределения эритроцитов с когнитивными нарушениями. Впервые у детей с ЛКН определены специфичные нейромолекулярные паттерны — повышение в сыворотке крови содержания фактора роста нервов, мозгового нейротрофического фактора, нейротрофина 3, нейротрофина 4 и бета-секретазы, отражающие максимальную активацию процессов нейропластичности. С помощью МР-морфометрии установлены структурно-анатомические субстраты ЛКН: снижение объёмов серого вещества отдельных извилин теменных и височных долей и долек мозжечка, а также впервые показано снижение объёма и толщины энторинальной коры, ответственной за инициацию синаптической пластичности гиппокампа. Получены новые подтверждения нейробиологического сродства синдрома дефицита внимания и гиперактивности с ЛКН. На основании полученных результатов автором разработана и научно обоснована новая нейробиологическая концепция развития ЛКН у детей.

Практическая значимость работы

Значимость работы заключается в том, что на основании проведенного исследования сформулированы научно обоснованные рекомендации по раннему выявлению группы риска ЛКН, начиная с неонатального периода, и разработана прогностическая модель риска развития данной патологии.

Обоснована необходимость смещения сроков диагностики ЛКН и их клинических предиктов со школьного и дошкольного на ранний детский возраст, что согласуется с современными представлениями о возрастных окнах нейропластичности. Особо следует подчеркнуть высокий уровень внедрения результатов исследования: на основании работы Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 апреля 2025 г. № 211н в перечень исследований при проведении профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних дополнительно введён осмотр невролога в 1,5 года для детей группы риска расстройств нейроразвития. Отдельные положения работы включены в клинические рекомендации «Специфические расстройства речевого развития у детей». Разработан и запатентован способ оценки когнитивных функций детей школьного возраста при популяционных исследованиях (патент № 2701399). Обоснована важность динамического мониторинга уровня железа у детей раннего и дошкольного возраста. Полученные данные о структурно-анатомических и нейромолекулярных характеристиках ЛКН могут быть использованы в работе неврологов, педиатров, неонатологов и психиатров для совершенствования диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечивается длительным периодом и достаточным объёмом наблюдений, репрезентативностью обследованных выборок (1036 школьников из всех федеральных округов России, 344 ребёнка для оценки факторов риска, 270 детей для нейромолекулярного исследования и 144 ребёнка для нейровизуализационного этапа), адекватностью применяемых клинических, лабораторных, инструментальных, нейровизуализационных и статистических методов исследования и анализа. Положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные автором, основаны на глубоком анализе обширного материала, обоснованы и аргументированы, прошли апробацию на многочисленных конгрессах педиатров России, Балтийском конгрессе по

детской неврологии и конгрессах Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA). Материалы исследования отражены в 21 научной работе по теме диссертации, из которых 14 публикаций — в рецензируемых научно-практических журналах, рекомендованных ВАК, 11 статей в журналах, индексируемых в международной базе Scopus, и 5 — в Web of Science.

Замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Заключение

Таким образом, анализ содержания автореферата свидетельствует, что диссертация Каркашадзе Г.А. «Нейробиологические основы формирования лёгких когнитивных нарушений у детей: новые подходы к диагностике и ведению пациентов» соответствует требованиям п.п. 9–14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. в действующей редакции, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Автор исследования, Каркашадзе Гоча Александрович, достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24. Неврология и 3.1.21. Педиатрия.

Совместных публикаций с автором не имею.

Доктор медицинских наук, профессор,
руководитель 2-го неврологического
отделения, главный научный сотрудник
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Российский центр неврологии и
нейронаук»
3.1.24. – Неврология

«12» мая _____ 2026 г.



Максимова Марина Юрьевна

Даю согласие на сбор, обработку и
хранение персональных данных



Максимова Марина Юрьевна

Подпись доктора медицинских наук,
профессора Максимовой Марины
Юрьевны заверяю:

Ученый секретарь
ФГБНУ ««Российский центр
неврологии и нейронаук»
к.м.н.



Сергеев Дмитрий Владимирович

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 125367, Российская Федерация, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80.

Телефон: +7 (495) 374-77-76 Электронная почта: center@neurology.ru, сайт организации: <https://neurology.ru/>

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Каркашадзе Георгия Арчиловича на тему «Нейробиологические основы формирования лёгких когнитивных нарушений у детей: новые подходы к диагностике и ведению пациентов», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24 – неврология и 3.1.21 – педиатрия

Актуальность диссертационного исследования Г. А. Каркашадзе не вызывает сомнений и определяется одной из наиболее значимых, но недостаточно разработанных проблем современной педиатрии и детской неврологии. Несмотря на постулируемое в отечественной педиатрии триединство физического, психического и когнитивного здоровья ребёнка, доля научных работ, посвящённых именно когнитивному компоненту детского здоровья, в Российской Федерации остаётся крайне низкой, а сами лёгкие когнитивные нарушения (ЛКН) продолжают занимать «пограничное» положение между неврологией, психиатрией, психологией и логопедией. Между тем эти расстройства – дисфазии, диспраксии, дислексии, дисграфии, дискалькулии, смешанные специфические расстройства психологического развития, а также рассматриваемый автором как близкородственный синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) – суммарно охватывают значительную часть детской популяции и определяют школьную и социальную неуспешность.

В практическом здравоохранении сохраняются принципиальные противоречия между современными нейробиологическими данными о ранних и максимально активных периодах синаптогенеза и нейропластичности (первые пять лет жизни) и сложившейся практикой, при

которой диагностика большинства состояний из группы ЛКН сосредоточена на школьном и дошкольном возрасте. Существующие формулировки МКБ-10, отделяющие специфические расстройства развития речи и учебных навыков от нарушений неврологических механизмов, а также дефицит эпидемиологических, этиопатогенетических и нейровизуализационных исследований, посвящённых ЛКН как единой группе состояний, обуславливают расхождение действующих подходов к ведению таких пациентов с современными нейробиологическими принципами. В Российской Федерации полноценные исследования в данном направлении ранее не проводились. Перечисленные обстоятельства определяют высокую актуальность представленной работы.

Теоретическая значимость и научная новизна работы заключается в том, что впервые в отечественной науке проведено комплексное исследование ЛКН у детей с интеграцией клинико-эпидемиологического, клинико-анамнестического, нейромолекулярного и нейровизуализационного подходов. Автором впервые на репрезентативной российской популяционной выборке (1036 школьников из 8 крупных городов всех федеральных округов) показана высокая распространённость сочетанных ЛКН у 11-летних российских детей (7,5%) и продемонстрирована их тесная связь с низкой академической успеваемостью; выявлена приоритетная вовлечённость в патогенез ЛКН конструктивного праксиса и вербально-логического мышления при отсутствии связи с фактором ведущей руки.

Впервые установлено более 30 факторов риска ЛКН, относящихся к прекоцепционному, антенатальному, интра- и постнатальному периодам, и разработана прогностическая модель с чувствительностью 90,55% и специфичностью 81,8%, позволяющая с точностью 87,5% разграничивать детей с ЛКН и неврологически здоровых. Принципиально новым является

Доказательство роли нетяжёлых перинатальных гипоксически-ишемических поражений ЦНС как самостоятельного, ранее недооценённого фактора развития ЛКН (выявлены не менее чем у 32,1% детей с ЛКН). Впервые в мире на популяционной выборке детей продемонстрирована прямая связь содержания железа в сыворотке крови с состоянием когнитивных функций, а также установлена ассоциация вариабельности ширины эритроцитов (RDW-CV) с когнитивными нарушениями. Также установлено, что эритропении обладают более выраженным потенциалом нарушения когнитивных функций, однако их воздействие видимо краткосрочно, так как не связано со снижением успеваемости.

К числу принципиальных научных результатов относится определение специфического нейропептидного профиля ЛКН (повышение содержания фактора роста нервов, мозгового нейротрофического фактора, нейротрофина-3, нейротрофина-4 и бета-секретазы), отличного от профилей при тяжёлых органических поражениях ЦНС, функциональных неврологических нарушениях, а также при врождённых и приобретённых сенсорных дефицитах. Этот результат обосновывает представление о ЛКН как состоянии с максимальной активацией ресурсов нейропластичности и сохранным синаптогенезом. С помощью МР-морфометрии впервые описаны структурно-анатомические субстраты ЛКН — снижение объёмов серого вещества отдельных извилин теменных и височных долей, долек мозжечка, а также впервые показанное снижение объёма и толщины коры энторинальной области, ответственной за инициацию синаптической пластичности в гиппокампе. Получены новые подтверждения нейробиологического сродства ЛКН и СДВГ (высокая коморбидность, общие факторы риска, пересекающиеся микроструктурные паттерны), что позволило автору обосновать рассмотрение этих состояний как

этиопатогенетически близкородственных. На основании полученных данных сформулирована новая нейробиологическая концепция развития ЛКН у детей.

Практическая значимость работы особенно высока с точки зрения возможности раннего выявления и таргетного ведения детей группы риска ЛКН. Автором сформулированы конкретные перечни преконцепционных, антенатальных, интранатальных и неонатальных факторов риска, ранжированных по величине отношения шансов, что обеспечивает практическую применимость результатов в работе педиатров, неврологов, неонатологов. Обоснована необходимость смещения сроков диагностики ЛКН и их клинических предиктов со школьного и дошкольного на ранний детский возраст – с учётом возрастных окон нейропластичности.

Особого внимания заслуживает доказанное автором клиническое значение динамического мониторинга уровня железа у детей: показано, что не только клинический дефицит железа, но и содержание железа в крови ниже 26,45 мкмоль/л (в пределах референсных значений) ассоциировано с менее успешным когнитивным кластером, что обосновывает необходимость пересмотра действующих скрининговых, профилактических и диспансерных схем, ориентированных преимущественно на диагностику железодефицитной анемии. Получены данные, позволяющие пересмотреть клиническое значение макроструктурных МР-изменений: расширения периваскулярных пространств, асимметрии желудочков и мелкие резидуальные кистозные очаги предложено рассматривать не как варианты нормы, а как прогностически значимые маркеры в отношении развития ЛКН.

Исключительное значение имеет реальное внедрение результатов работы в систему охраны здоровья детей: по предложению диссертанта в порядок проведения профилактических медицинских осмотров

отличается методической обоснованностью, новаторским подходом к интеграции клинико-эпидемиологических, нейромолекулярных и нейровизуализационных данных в рамках единой нейробиологической концепции, последовательностью изложения.

Наиболее значимые результаты, полученные в настоящей работе, состоят в установлении истинной распространённости сочетанных ЛКН у российских детей среднего школьного возраста и их связи с академической успеваемостью; в доказательстве ведущей роли нетяжёлых перинатальных поражений ЦНС и факторов соматического неблагополучия (в первую очередь – уровня железа в крови) в развитии ЛКН; в выявлении специфического нейропептидного профиля и микроструктурного субстрата ЛКН с акцентом на ранее малоизученной энторинальной коре; в обосновании этиопатогенетического сродства ЛКН и СДВГ; в формулировании целостной нейробиологической концепции ЛКН и системы практических рекомендаций по ранней диагностике, профилактике и лечению этих состояний у детей с учётом возрастных окон нейропластичности.

Выводы соответствуют поставленным цели и задачам, логически вытекают из полученных результатов и убедительно аргументированы.

Все ключевые позиции содержания диссертации отражены в автореферате и в опубликованных работах. По теме диссертации опубликована 21 научная работа, в том числе 14 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, 11 работ – в изданиях, входящих в базу данных Scopus, 5 работ – в изданиях, входящих в базу данных Web of Science. Основные положения работы доложены на конгрессах педиатров России (2021–2025 гг.), Балтийском конгрессе по детской неврологии, конгрессах Европейской педиатрической ассоциации (Загреб, 2021; Анталия, 2023) и других всероссийских и международных форумах.

Принципиальных замечаний нет.

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

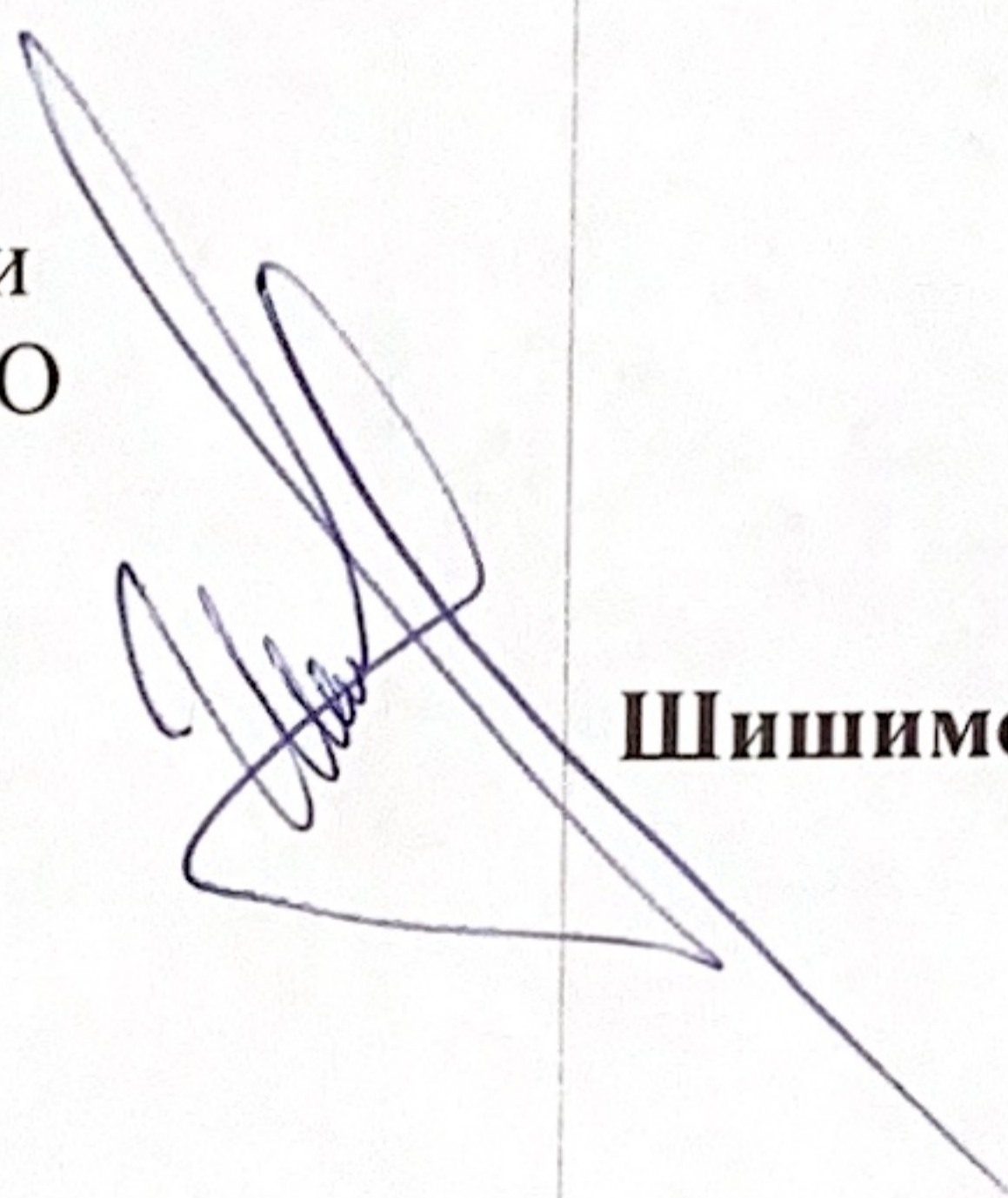
1. Какие организационные шаги, по мнению автора, необходимы для дальнейшего внедрения предложенной нейробиологической концепции и системы ранней диагностики ЛКН в практическую педиатрическую и неврологическую службу первичного звена за пределами территорий, где проводилось исследование?
2. Планируется ли автором уточнение референсных нормативов содержания железа у детей с позиции оптимального когнитивного развития, и в каком направлении могут проводиться дальнейшие исследования по этому вопросу?

Заключение. Диссертационная работа Каркашадзе Георгия Арчиловича на тему «Нейробиологические основы формирования лёгких когнитивных нарушений у детей: новые подходы к диагностике и ведению пациентов», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24 – неврология и 3.1.21 – педиатрия, является самостоятельно выполненной, законченной научно-квалификационной работой, совокупность положений которой содержит решение крупной научной проблемы – разработку современной нейробиологической концепции формирования лёгких когнитивных нарушений у детей и научно обоснованных подходов к их ранней диагностике, профилактике и лечению с учётом возрастных особенностей нейропластичности. Работа вносит значительный вклад в теорию и практику здравоохранения. Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 (абзац 1) «Положения о присуждении учёных степеней»,

утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. с изменениями, внесёнными постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24 – неврология и 3.1.21 – педиатрия.

Отзыв составил:

Заведующий кафедрой педиатрии
и неонатологии Института НМФО
ФГБОУ ВО ВолгГМУ
Минздрава России,
д.м.н., доцент

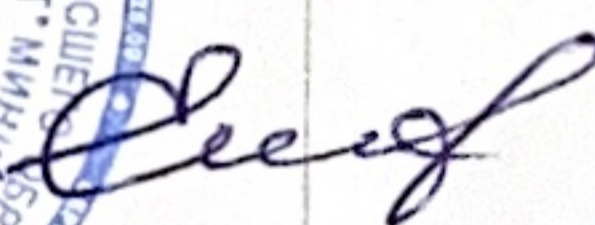


Шишиморов Иван Николаевич

12.05.2026

Подпись **Шишиморова И.Н.** заверяю.

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО ВолгГМУ



Емельянова О.С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Адрес: 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, зд. 1.
Телефон: 8 (8442) 38-50-05.
Эл.почта: post@volgmed.ru
Сайт: <http://www.volgmed.ru>

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Каркашадзе Георгия Арчиловича, представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24 – неврология и 3.1.21 – педиатрия «Нейробиологические основы формирования лёгких когнитивных нарушений у детей: новые подходы к диагностике и ведению пациентов»

Актуальность выбора научной работы обусловлена высоким уровнем медико-социальной значимости группы расстройств – лёгких когнитивных нарушений (ЛКН) у детей, а также тем, что распространённость отдельных состояний из этой группы (дисфазий развития, диспраксий, дислексий, дисграфий, дискалькулий) по единичным зарубежным данным составляет 3–7%, при этом в России полноценные эпидемиологические исследования этой группы состояний ранее не проводились. Несмотря на наличие отдельных клинических рекомендаций и опыта ведения таких пациентов, до настоящего времени отсутствует целостная нейробиологическая концепция ЛКН, сохраняется недостаточная настороженность педиатров, неврологов и психиатров первичного звена в отношении ранних клинических проявлений ЛКН и их предикторов, отсутствие системного представления о факторах риска, нейромолекулярных и нейровизуализационных характеристиках ЛКН. Исследование Г.А. Каркашадзе посвящено восполнению недостаточно разработанных научных и организационных аспектов данной проблемы.

Научная новизна работы заключается в комплексном – клинико-эпидемиологическом, клинико-anamнестическом, нейромолекулярном и нейровизуализационном – подходе к изучению ЛКН у российских детей. Автор обосновывает рассмотрение группы состояний с разной клинической манифестацией (дисфазии, диспраксии, дислексии, дисграфии, дискалькулии, смешанные специфические расстройства развития) как единой когорты с общими патогенетическими субстратами. Приведенные в работе аргументы – пересечение факторов риска, нейропептидного профиля и микроструктурных МР-морфометрических паттернов – показывают правомерность такого подхода.

Современные математические и статистические методы, использованные в диссертационной работе для анализа эпидемиологического и клинико-anamнестического

материала (бинарная логистическая регрессия с ROC-анализом, кластеризация методом k-средних, дискриминантный анализ), позволили выявить более 30 факторов риска ЛКН и построить прогностическую модель с чувствительностью 90,55%, специфичностью 81,8% и точностью 87,5%. Относительно неожиданным фактом, имеющим научную новизну, явилась впервые продемонстрированная на популяционной выборке детей прямая связь содержания железа в сыворотке крови с состоянием когнитивных функций и академической успеваемостью с пороговым значением 26,45 мкмоль/л – в пределах референсных значений, что заставляет пересмотреть действующие подходы к диспансерному наблюдению детей. Принципиально новым является и установление специфического нейропептидного профиля ЛКН (фактор роста нервов, мозговой нейротрофический фактор, нейротрофин-3, нейротрофин-4, бета-секретаза), описание МР-морфометрических субстратов ЛКН – снижения объёмов серого вещества отдельных извилин теменных и височных долей и долек мозжечка, а также впервые показанного снижения объёма и толщины коры энторинальной области, ответственной за инициацию синаптической пластичности в гиппокампе. Обращает внимание доказанное автором этиопатогенетическое сродство ЛКН и СДВГ (преимущественно невнимательного и комбинированного типов).

Цель и задачи исследования четко сформулированы, задачи соответствуют поставленной цели, а основные положения, доказательства и выводы убедительны.

Методы исследования адекватны заявленным цели и задачам. Автор приводит данные обследования 1036 школьников из 8 крупных городов всех федеральных округов России (с лабораторным обследованием 729 из них), сравнительного анализа 154 детей с ЛКН/СДВГ и 190 неврологически здоровых детей, нейромолекулярного исследования 270 детей с использованием 7 моделей нейропатологии, а также МР-морфометрической оценки 90 детей разных групп. С целью доказательства роли многофакторной природы ЛКН автором проанализирован значительный массив данных, включающий клинические, нейропсихологические, лабораторные, нейромолекулярные и нейровизуализационные параметры. Объём набранного материала достаточен для решения поставленных задач и последующей статистической обработки.

Результаты исследования интерпретированы корректно. Используются современные методы статистической обработки данных. Работа характеризуется методической обоснованностью и последовательностью изложения.

Основными достижениями работы Г.А. Каркашадзе являются:

1. Установление распространённости сочетанных ЛКН у российских детей среднего школьного возраста (7,5%) и доказательство её связи с низкой академической успеваемостью на основании репрезентативной популяционной выборки из 8 крупных городов России.
2. Доказательство ведущей роли нетяжёлых перинатальных гипоксически-ишемических поражений ЦНС и постнатальных соматических факторов (в первую очередь – уровня железа в крови) в развитии ЛКН и формирование на этой основе прогностической модели с точностью 87,5%.
3. Установление специфического нейропептидного профиля и МР-морфометрических субстратов ЛКН (включая впервые показанное вовлечение энторинальной коры) и формулирование на основании полученных данных целостной нейробиологической концепции развития ЛКН у детей с обоснованной системой подходов к их ранней диагностике, профилактике и лечению.

Выводы соответствуют поставленным цели и задачам. Опубликованные работы (21 публикация по теме диссертации, в том числе 14 – в рецензируемых журналах ВАК, 11 – в изданиях Scopus, 5 – в изданиях Web of Science) и автореферат полностью отражают содержание диссертации. Следует отметить реальное внедрение результатов работы в систему охраны здоровья детей: по предложению диссертанта в порядок проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних (Приказ Минздрава России от 14 апреля 2025 г. № 211н) дополнительно введён осмотр невролога в возрасте 1,5 лет для детей группы риска расстройств нервно-психического развития.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Таким образом, диссертация Г.А. Каркашадзе «Нейробиологические основы формирования лёгких когнитивных нарушений у детей: новые подходы к диагностике и ведению пациентов», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24 – неврология и 3.1.21 – педиатрия, является самостоятельно выполненной, законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение крупной научной проблемы, касающейся эпидемиологии, этиопатогенеза, ранней диагностики и подходов к ведению лёгких когнитивных нарушений у детей с современных нейробиологических позиций. Диссертация полностью

соответствует требованиям п. 9 (абзац 1) «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. с изменениями, внесёнными постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24 – неврология и 3.1.21 – педиатрия.

Заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики имени академика Л.О. Бадаляна Института нейронаук и нейротехнологий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук по специальности 3.1.24 Нервные болезни, профессор

Заваденко Николай Николаевич

Даю согласие на сбор, хранение и обработку персональных данных

Заваденко Николай Николаевич

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
адрес: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, стр. 6.

телефон: +7(495)434-03-29

электронная почта: rsmu@rsmu.ru

официальный сайт: <http://www.rsmu.ru>



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Каркашадзе Георгия Арчиловича, представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24 – неврология и 3.1.21 – педиатрия «Нейробиологические основы формирования лёгких когнитивных нарушений у детей: новые подходы к диагностике и ведению пациентов»

Актуальность научной работы состоит в том, что лёгкие когнитивные нарушения (ЛКН) у детей представляют собой широко распространённую и социально значимую группу состояний, оказывающую прямое влияние на школьную и социальную успешность ребёнка. В Российской Федерации полноценные эпидемиологические и нейровизуализационные исследования ЛКН как единой группы состояний ранее не проводились; отсутствуют общепринятые регламентирующие документы по срокам и алгоритмам диагностики большинства ЛКН в раннем возрасте.

Цель и задачи исследования сформулированы чётко, задачи соответствуют цели, основные положения логичны, доказательства и выводы убедительны.

Методы исследования, использованные автором, соответствуют цели и задачам. Приведены результаты обследования 1036 школьников из 8 крупных городов всех федеральных округов России. Проанализированы клинические, нейропсихологические, лабораторные, нейромолекулярные и нейровизуализационные данные. Объём набранного материала достаточен для решения намеченных задач и статистической обработки.

Научная новизна работы заключается в использовании комплексного описания ЛКН с установлением их распространённости, внутригрупповой коморбидности и связи с академической успеваемостью. Кроме этого, автором определены более 30 факторов риска ЛКН. Впервые в мире на популяционной выборке детей продемонстрирована прямая связь содержания железа в сыворотке крови с состоянием когнитивных функций и академической успеваемостью; установлена связь вариабельности ширины эритроцитов (RDW-CV) с когнитивными нарушениями. В работе описаны МР-морфометрические паттерны ЛКН. На основании полученных данных автором сформулирована целостная нейробиологическая концепция развития ЛКН у детей.

Выводы соответствуют сформулированным задачам. Представленные публикации (21 работа по теме диссертации, в том числе 14 — в рецензируемых журналах ВАК, 11 — в изданиях Scopus, 5 — в изданиях Web of Science), автореферат отражают содержание диссертации.

Принципиальных замечаний нет.

Заключение. Диссертация Г. А. Каркашадзе «Нейробиологические основы формирования лёгких когнитивных нарушений у детей: новые подходы к диагностике и ведению пациентов», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение крупной научной проблемы, касающейся эпидемиологии, этиопатогенеза, диагностики и подходов к ведению лёгких когнитивных нарушений у детей с современных нейробиологических позиций. Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 (абзац 1) «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. с изменениями, внесёнными постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г.,

