

ОТЗЫВ

Официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Коновой Ольги Михайловны на диссертационную работу Цукуровой Ларисы Александровны «Клинико-патогенетическое обоснование санаторно-курортного лечения детей с расстройствами аутистического спектра», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация

Актуальность исследования.

Диссертационная работа Цукуровой Л.А. посвящена одной из важнейших проблем современной педиатрии, психоневрологии детского возраста - расстройствам аутистического спектра, представляющим наиболее распространенные нарушения психики и поведения детского возраста с самым высоким уровнем инвалидизации. Вопросы этиологии, патогенеза и лечения детей, страдающих аутизмом, остаются дискуссионными, а их санаторно-курортное лечение не разработано. Необходимость изучения фенотипических проявлений заболевания, оптимизации диагностики и разработки эффективных методов лечения обусловлена возрастающей распространенностью этого расстройства, а также выраженной социально-бытовой дезадаптацией детей.

Аутистические расстройства характеризуются неоднородностью клинической картины с многообразием форм, скрывающих различные по своим патофизиологическим характеристикам варианты структурно-функциональной и нейробиохимической дезорганизации головного мозга. В научной литературе имеется недостаток исследований, посвященных сравнительному анализу клинических, психологических и биохимических характеристик детей с аутизмом, позволяющих специалисту оценить состояние ребенка и обосновать клинико-патогенетическое лечение.

Рассматриваемая же диссертационная работа и посвящена проблеме клинико-патогенетического обоснования дифференцированного санаторно-курортного лечения детей с расстройствами аутистического спектра. Актуальность исследования определяется, прежде всего, отсутствием в нормативных документах здравоохранения показаний для направления данной категории детей на лечение в санатории. Возможно и поэтому вопросы санаторно-курортного лечения детей с поведенческими и психическими нарушениями являются мало изученными.

Учитывая тот факт, что алгоритмы санаторно-курортного лечения для пациентов с расстройствами аутистического спектра практически не разработаны, соискателем проведен инициативный поиск стратегии их санаторного лечения, где объединена работа медицинского, педагогического персонала, а также членов «микросоциума». Разработка дифференцированного подхода к комплексному санаторно-курортному лечению позволит добиться значительного улучшения социального функционирования детей, страдающих расстройствами аутистического спектра и инклюзии их в общество.

Таким образом, актуальность и своевременность диссертационной работы Цукуровой Л.А., посвященной разработке новых методологических подходов к диагностике и дифференцированному санаторно-курортному лечению детей с расстройствами аутистического спектра не вызывает сомнений. Автором четко поставлена цель и определены задачи диссертационного исследования.

Объективность и достоверность полученных данных.

Диссертантом были тщательно отобраны и обследованы 259 детей с расстройствами аутистического спектра. Выбор оптимальных критериев отбора и достаточная выборка респондентов позволили минимизировать возможные методические неточности, а число сопоставимых по клиническим проявлениям заболевания и использованных методов санаторного лечения групп позволило сформулировать ответы на поставленные задачи и оформить выводы и рекомендации диссертационной работы.

Применение современных шкал и диагностических методик, как неврологических, биохимических, так и социально-психологических, а также достаточный объем анализируемого материала, корректная статистическая обработка полученных данных с использованием параметрических и непараметрических критериев, методов корреляционного и множественного регрессионного анализов, низком уровне вероятности ошибки определяют достоверность и обоснованность полученных результатов. Использованный дизайн исследования понятен и составлен в соответствии с решаемыми задачами.

Научная новизна исследования и полученных результатов заключается в том, что на основании проведенной комплексной психоневрологической и лабораторной оценки, с учетом клинического многообразия расстройств аутистического спектра, выделены клинко-патогенетические особенности воздействия методик санаторно-курортного лечения с использованием гидрокинезотерапии, бальнеотерапии и иппотерапии,

оказывающие положительное влияние на специфические симптомокомплексы ребенка с аутистическими расстройствами.

Несомненным научным достижением данной работы является комплексная оценка биохимических показателей, социального функционирования и психологических особенностей исследуемых детей в неотъемлемой интеграции с их психоневрологическими характеристиками.

Впервые на этапе санаторно-курортного лечения детям с расстройствами аутистического спектра дана оценка состояния и корреляционных взаимоотношений основных нейротрансмиттерных (серотонин, ГАБА, окситоцин, β -эндорфин), нейропротективных (NGF, BDNF), стресс-лимитирующих (Hsp27, Hsp70) факторов, маркера гипоксически-ишемического поражения нервной системы S100B в зависимости от тяжести и выраженности основных клинических симптомов заболевания.

Впервые установлено, что сниженная экспрессия серотонина, окситоцина и NGF у большинства детей с аутизмом является фактором развития заболевания и прогрессирования тяжести клинических симптомов.

В работе впервые определены наиболее значимые факторы риска развития заболевания, установлены их корреляционные связи с психологическими характеристиками и биохимическими показателями у детей с расстройствами аутистического спектра. Впервые доказано преимущество дифференцированной, в зависимости от тяжести заболевания, выраженности клинической симптоматики, когнитивных нарушений и нейробиохимических показателей санаторно-курортной программы для детей с расстройствами аутистического спектра, способствующей регрессу клинической симптоматики, улучшению когнитивного функционирования, снижению нейротрансмиттерной дисфункции, повышению активности нейропротективных и стресс-лимитирующих систем. Впервые проведенный анализ результатов по изучению стойкости полученных эффектов в течение года позволил обосновать необходимость проведения регулярных курсов санаторно-курортного лечения для достижения положительных результатов.

Таким образом, в диссертационной работе решена целая научная проблема – обоснование комплексного и дифференцированного санаторно-курортного лечения детей с расстройствами аутистического спектра, основанного на результатах нейропсихологического тестирования и анализе нейробиохимических показателей крови.

Научная и практическая значимость

Диссертационная работа соискателя расширяет представление о состоянии и особенностях функционирования нейротрансмиттерной, нейротрофической,

нейропротективной, стресс-лимитирующей систем у детей с расстройствами аутистического спектра и основных закономерностях и корреляционных взаимоотношениях нейробиохимических факторов с клиническими проявлениями на фоне санаторно-курортного лечения с использованием бальнеотерапии, гидрокинезотерапии и иппотерапии.

Полученные данные, в том числе с включением математического анализа, позволяют повысить эффективность санаторного лечения, уменьшив негативные проявления ведущих симптомов заболевания, функциональный статус и качество жизни пациентов. Представленные в работе результаты послужили информационной базой для разработки новых, патогенетически и клинически обоснованных дифференцированных комплексов санаторно-курортного лечения детей с расстройствами аутистического спектра, высокая эффективность которых, а также позитивное восприятие методик детьми с расстройствами аутистического спектра и отсутствие побочных реакций позволяет рекомендовать включение бальнеотерапии, гидрокинезотерапии, иппотерапии не только в комплекс санаторного лечения, но и в лечебно-восстановительные программы детских лечебно-реабилитационных центров.

Результаты диссертационного исследования Цукуровой Л.А. внедрены в лечебно-диагностическую деятельность детских санаториев г. Евпатория, что указывает на высокую востребованность полученных данных и использованных методик.

По теме диссертационного исследования опубликовано 32 научных работы, в том числе 21 статья в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук, получено 2 патента РФ на изобретение, разработаны методические рекомендации.

Структура и содержание диссертации

Диссертационное исследование Цукуровой Л.А. построено традиционно, изложено на 340 страницах машинописного текста, написано хорошим литературным языком, состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы, списка литературы, приложения. Работа хорошо проиллюстрирована достаточным количеством таблиц и рисунков (77 таблиц и 45 рисунков). Библиографический указатель включает 349 источников литературы.

В первой главе диссертации проводится обзор литературы, автором раскрыты исторические аспекты формирования взглядов на аутизм,

эпидемиологические данные, основные положения о факторах риска, этиологии и патогенеза, достаточно широко дан обзор современных шкал, используемых для диагностики нарушений в психоэмоциональной и когнитивных сферах больного ребенка, а также обсужден основной подход к лечению и перспективным направлениям реабилитации пациентов с расстройствами аутистического спектра. Глубокое изучение вопроса позволило автору сформировать концепцию работы, разработать грамотный дизайн исследования, определить его методологию.

Вторая глава описывает материалы и методы исследования. Диссертантом подробно описаны принципы формирования групп пациентов, выбор и правила оценки психологических методик, получения клинических данных, особенности сбора биологического материала, методы статистической обработки полученных данных. Следует отметить корректность выбранного дизайна, позволившего автору провести разноуровневый анализ состояния изучаемых систем больного ребенка, выработать дифференцированный подход к выбору основных лечебных факторов с учетом их механизма действия и сделать главный вывод о том, что только комплексный подход к проблемам аутизма, от фундаментальных исследований этиологии и патогенеза до разработки терапевтических и реабилитационных мероприятий в клинике и интеграции их в социальной среде, следует признать наиболее верным и способным существенно повысить качество жизни пациентов с РАС.

В третьей главе дана подробная клиническая характеристика, включающая оценку основных групп симптомов: качественные нарушения социальной реципрокности, коммуникации, перцепторные нарушения и стереотипные формы поведения, а также оценку факторов риска развития расстройств аутистического спектра. Отмечены особенности клинико-диагностической картины при различных степенях тяжести и формах имеющих нарушений. Анализ факторов риска позволил установить, что у детей с аутизмом в анамнезе в большинстве случаев имело место сочетание нескольких факторов риска, тем не менее, автору с помощью факторного анализа удалось установить три определяющих фактора:

- фактор, обусловленный органическим поражением головного мозга в результате неблагоприятных воздействий в период беременности и родов;
- фактор, связанный со здоровьем и возрастом матери;
- фактор, связанный с наличием генетических мутаций и эпигенетических нарушений.

Материалы данной главы позволили сформировать первый вывод диссертационного исследования.

Глава 4 раскрывает клинико-патогенетические особенности у детей с расстройствами аутистического спектра на основе изучения биохимических особенностей с оценкой состояния нейротрансмиттерных, нейротрофических, стресс-лимитирующих систем и определения их взаимосвязи с клиническими симптомами заболевания. Глава достаточно объемная, где тщательно, с большой степенью достоверности, приведены основные изучаемые показатели (серотонина, окситоцина, нейротрофина, NGF, нейротрансмиттеров β -эндорфина и GABA, нейротрофинов BDNF, стресс-лимитирующих факторов шаперона Hsp27 и белка астроцитарной глии S100B), способствующие поддержанию нейропротективных, адаптационных, компенсаторных механизмов у детей с расстройствами аутистического спектра. Автором проведена сложная статистическая обработка полученных результатов с использованием корреляционного, дисперсионного и факторного анализов, что позволило установить направленность и тесноту связей между изучаемыми биохимическими показателями.

Анализ полученных данных позволил диссертанту установить значительное снижение серотонина, окситоцина и нейротрофина NGF практически во всех рассматриваемых группах детей с РАС, что указывало на лидирующую их роль в развитии аутизма с ранних сроков развития организма. Их дисбаланс значительно нарушал нейропротективные свойства, ослаблял трофическое влияние ростового фактора, что способствовало не только снижению противоапоптотических, эксайтотоксических функций, но и поддерживало дисбаланс нейромодуляторов и нейромедиаторов.

Уровень GABA, β -эндорфина, фактора роста головного мозга BDNF, шаперонов Hsp27, Hsp70 и белка S100B имели выраженную зависимость в отклонении показателей от нормы с тяжестью заболевания и выраженностью клинических проявлений, что указывало на включение данных нейротрансмиттеров, нейротрофинов, шаперонов в патогенез заболевания при развитии тяжелых форм болезни у детей с РАС. Развитие у детей выраженной метаболической дисфункции оказывало усугубляющее влияние на клинические проявления, утяжеляло симптоматику аутизма, снижало функции адаптационных механизмов, изменяло баланс между стресс-реализующими и стресс-лимитирующими реакциями. У детей с менее выраженными клиническими проявлениями аутизма отмечены хорошие компенсаторные возможности, сохранность многих адаптационных, нейротрофических, нейропротективных механизмов, что являлось положительным прогностическим признаком у данного контингента пациентов и определяло возможность их социализации, инклюзии в общественную жизнь, получения образования и профессиональных навыков, улучшения качества их жизни.

Результаты исследований, изложенные в четвертой главе, позволили выявить особенности клинического, нейротрансмиттерного, нейротрофического, нейропротективного, стресс-лимитирующего и стресс-реализующего функционального статуса пациентов с РАС, что диктует необходимость обоснования дифференцированных подходов к санаторно-курортному лечению. Результаты данной главы отражены в выводах 1, 2 и 3.

Глава 5 раскрывает эффективность лечебных комплексов и обоснование дифференцированного подхода к санаторно-курортному лечению детей с расстройствами аутистического спектра. Оценка эффективности санаторно-курортного лечения показала, что после проведенного базисного комплекса СКЛ отмечена достоверная положительная динамика уровня окситоцина, нейротрофинов NGF и BDNF, а также, выраженная стимуляция синтеза шаперона Hsp27, что оказывало нейротрофический, нейропротективный, стресс-лимитирующий эффекты. Одновременно с этим после лечения выявлено достоверное повышение β -эндорфина, что необходимо учитывать, назначая комплекс базисного СКЛ детям с РАС, имеющим повышенную гиперактивность, агрессию, аутоагрессию, аффективные состояния, так как данная симптоматика может усилиться. Такие нейротрансмиттеры как серотонин, ГАВА, шаперон Hsp70 и протеин S100B оставались без достоверно значимой динамики. Базовый комплекс СКЛ оказывал общеукрепляющее, стимулирующее, тонизирующее действие, что может быть использовано для детей с РАС с умеренными клиническими симптомами, умственной отсталостью, без выраженной гиперактивности, имеющих доминирующие симптомы безразличия к окружающим, ослабленные сенсорные реакции, стремящихся к уединению.

Дифференцированное применение в комплексном санаторно-курортном лечении разных видов бальнеотерапии, показало, что можно значительно оптимизировать реабилитационный комплекс и минимизировать многие тяжелые и стойкие симптомы РАС. Так, автор на основании полученных результатов делает вывод, что йодобромные ванны можно рекомендовать как седативный, транквилизирующий, выраженный успокаивающий и стресс-адаптационный метод, а бишофитовые ванны оказывали более выраженный ноотропный, нейропротективный и умеренный успокаивающий эффекты.

Включение в СКЛ курса лечебного плавания оказывало на патогенетические механизмы умеренное нейропротективное, нейротрофическое, антиапоптотическое действие, улучшение и ослабление дисбаланса между стресс-реализующими и стресс-лимитирующими функциями. Клинически эффект средней силы отмечался при повышенной двигательной активности,

нервозности, стереотипиях, способствовал улучшению когнитивных функций и концентрации внимания.

Комплекс санаторно-курортного лечения с курсом лечебного плавания и заныривания оказывал максимально эффективное действие в отношении повышения концентрации внимания, понимания и запоминания инструкций, их выполнения, что подтверждалось улучшением сенсорных реакций и снижало хаотичную двигательную активность, неадекватное использование объектов. Однако, данный комплекс не имел столь выраженного воздействия в симптомах привязанности, социализации, взаимоотношений с близкими и окружающими, вербальной коммуникации.

Такой важный и в настоящее время достаточно известный метод как иппотерапия оказывал выраженное положительное влияние на уровни серотонина, окситоцина, шаперонов Hsp27 и Hsp70, нейротрофинов NGF и BDNF, белка S100B почти во всех группах, тем самым, оказывая интенсивное стимулирующее действие на нейромедиаторную активность, демонстрируя выраженное нейротрофическое, нейропротективное, антиапоптотическое, стресс-лимитирующее, ноотропное действие. Положительная динамика нейромедиатора GABA была только в группе детей с умственной отсталостью, способствуя у них улучшению когнитивных функций, концентрации внимания. Однако, его слабая динамика в других клинических группах указывала на недостаточное влияние данного метода в стимуляции важного ингибирующего медиатора головного мозга, что могло усиливать возбуждение нервной системы. Кроме этого, GABA продемонстрировал значительную устойчивость его уровня в динамике при разных методах лечения и имел значимое повышение только при включении в СКЛ элементов заныривания и иппотерапии. Уровень исходно повышенного β -эндорфина имел в большинстве случаев тенденцию к повышению и значимо повысился при средней степени тяжести и у детей с сохранным интеллектом, что необходимо учитывать при назначении иппотерапии детям с выраженными тяжелыми гиперреактивными реакциями, истериками, аффектами. Включение в СКЛ детей курса иппотерапии оказывало максимально выраженный эффект на когнитивные, речевые функции, улучшение коммуникации и социализации, адаптационные функции, умеренное действие при гиперактивности, агрессии, фобиях, аффективных состояниях, стереотипиях, эхोलалиях

Глубокое и всестороннее обследование выбранного контингента с использованием большого количества исследуемых психоневрологических, лабораторных и социально-психологических параметров, глубокий и всесторонний статистический анализ полученных результатов позволил автору сформулировать четкие и полностью обоснованные выводы и представить

практические рекомендации, установить связь клинической картины у детей с расстройствами аутистического спектра с нейробиохимическими показателями крови и их взаимное влияние на формирование конечной интегративной оценки качества жизни.

Автореферат полностью отражает основные положения, выводы, рекомендации диссертационной работы. Основные научные положения диссертации и выводы обоснованы и логично вытекают из полученных результатов. В целом диссертация написана хорошим языком. Приведенный иллюстративный материал хорошего качества. Существенных замечаний по содержанию и оформлению работы нет и общая оценка положительная.

При изучении диссертационного исследования имеется ряд вопросов для публичного обсуждения:

1. Проводились ли повторные курсы санаторно-курортного лечения детям с расстройствами аутистического спектра, участвующим в исследовании? Был ли эффект сопоставим с результатами, полученными при проведении первого курса?

2. Одним из несомненных достижений представленной работы является определение психотерапевтических мишеней у детей с аутизмом и родительно-детских взаимоотношений. Проводилась ли этим пациентам психотерапия, направленная на коррекцию родительно-детских взаимоотношений в последующем?

3. Как осуществлялся отбор в исследовательские и контрольные группы, учитывая сложность направления на санаторно-курортное лечение детей с расстройствами аутистического спектра? И возможно ли в будущем решение этой проблемы для детей с аутистическими расстройствами?

Заключение

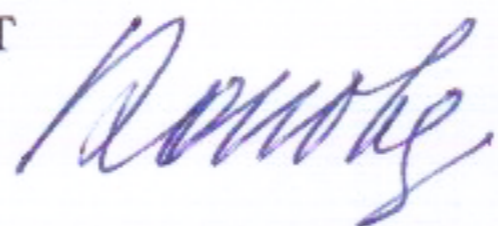
Диссертационная работа Ларисы Александровны Цукуровой «Клинико-патогенетическое обоснование санаторно-курортного лечения детей с расстройствами аутистического спектра» является самостоятельным законченным научно-квалификационным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований содержится новое решение важной научно-практической проблемы современной медицины в целом, педиатрии и психоневрологии в частности - повышения эффективности диагностики и санаторно-курортного лечения детей с расстройствами аутистического спектра, имеющей важное как медицинское, так социально-экономическое значение.

Диссертационное исследование Цукуровой Ларисы Александровны полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от

24.03.2013 г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор – Цукурова Л.А. заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация.

Официальный оппонент:

Начальник центра медицинской реабилитации
и восстановительного лечения, профессор
кафедры педиатрии и общественного здоровья
ФГАУ «Национальный медицинский Исследовательский
центр здоровья детей» Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент



Ольга Михайловна Конова

Подпись д.м.н., доцента О.М. Коновой заверяю:

Ученый секретарь
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»
Минздрава России, д.м.н.



И.В. Винярская

«12» апреля 2024 г.

Контактная информация: Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 119296, г. Москва, ул. Ломоносовский проспект, д. 2; Веб-сайт: <https://nczd.ru/>; Адрес электронной почты: Info@nczd.ru Телефон: +7 (495) 967-14-20