

Отзыв

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Миловановой Ольги Андреевны на диссертационную работу
Шидловской Ольги Александровны «Тактика лечения эпилепсий с
продолженной спайк-волновой активностью во сне», , представленную к
защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 14.01.11 – Нервные болезни.**

Актуальность темы диссертации

Лечение эпилептических синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне (CSWS) является одной из наиболее актуальных проблем детской эпилептологии.

По данным Panayiotopoulos C.P., (2010) CSWS составляют около 0,5% среди всех форм эпилепсии у детей и вносят существенный вклад в общий уровень детской инвалидизации.

Как известно, эпилептические синдромы с CSWS относятся к группе возраст-зависимых эпилепсий, характеризующихся резкой активацией эпилептиформных разрядов во сне, наличием различных типов эпилептических приступов и когнитивными расстройствами. В большинстве клинических наблюдений современная антиэпилептическая терапия купирует эпилептические приступы, но в ряде части случаев может оказаться недостаточно эффективной.

Высокая социально-экономическая значимость данной проблемы обусловлена отсутствием тенденции к снижению числа подобных пациентов, формированием у них когнитивного дефицита и, как результат, значительной частотой детской инвалидизации. Целью лечения CSWS является максимально раннее снижение индекса эпилептиформной активности на ЭЭГ, предотвращающее развитие когнитивных нарушений.

К настоящему времени в отечественной литературе опубликовано недостаточно работ, описывающих тактику лечения CSWS.

Целью научной работы соискателя Шидловской О.А. стала разработка тактики дифференцированной гормональной терапии синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне; актуальность диссертационного исследования Шидловской О.А. не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждаются тщательным анализом и сопоставлением результатов исследования с ранее опубликованными работами отечественных и зарубежных авторов, посвященных изучению тактике дифференцированной гормональной терапии CSWS [Munckhof B., 2015], что свидетельствует о научной новизне и практической значимости работы О.А. Шидловской. Адекватность методов математической обработки данных, успешное внедрение результатов диссертационного исследования в клиническую практику, подтверждается большим интересом к полученным результатам автора, которые были доложены на различных международных конгрессах и съездах: V Юбилейный Балтийский конгресс по детской неврологии (Санкт-Петербург, 2015), XXIII Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 2016), XVI Российский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2017), Научно-практическое сообщество эпилептологов России (Москва, 2018), VIII Международный Форум «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» (2017), XIII Европейский конгресс по эпилептологии (Вена, 2018), научно-практическая конференция «Инновации в эпилептологии IX+» (Москва, 2018). XVII Российский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2018) где данная работа была награждена премией В.М. Таболина за научные достижения в области педиатрии; актами внедрения – материалы диссертации внедрены в практическую деятельность

отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института Педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова и психоневрологических отделений РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России; применением в образовательном процессе на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

По теме диссертации опубликовано большое количество печатных работ (10), в том числе 3 в научно-рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ, одна публикация в зарубежном журнале, патент на изобретение RU 2580654 от 16.03.2016: «Способ лечения эпилепсий с продолженной спайк-волновой активностью во сне».

Достоверность и новизна научных положений, выводов, рекомендаций. Достоверность и новизна научных положений, выводов, рекомендаций подтверждается методологическим подходом с применением клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования, достаточным числом клинических наблюдений, статистическими методами. При статистической обработке результатов использовался программный пакет «Statistica 10.0». Достоверность полученных различий среднего индекса эпилептической активности до лечения и после лечения между группами сравнения оценивали с использованием t-критерия Стьюдента для зависимых выборок: t-критерий использовался также для сравнения среднего возраста пациентов и среднего значения койко-дней для двух групп. Для определения статистической разницы в длительности заболевания у пациентов ответивших на терапию и резистентных был использован U-критерий Манна-Уитни. Анализ эффективности, переносимости и результативности лечения в двух группах, а также определение влияния терапии на подавление эпилептиформной активности в зависимости от этиологии проводился с применением теста хи-квадрат (χ^2). Большая

резистентность к терапии у пациентов со структурным поражением головного мозга доказана через коэффициент ассоциации (ϕ). Сравнение средних значений индекса эпилептиформной активности у пациентов с различной чувствительностью к гормональной терапии осуществлено посредством t -критерия для несвязанных выборок. Статистически значимым считался p -уровень менее 0,05. Полученные автором результаты расширяют существующие представления о тактике дифференцированной гормональной терапии синдромов с CSWS, полученные в диссертационном исследовании результаты расширяют терапевтические возможности детских врачей-неврологов и врачей-педиатров.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом.

Диссертационная работа изложена на 171 странице машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания методов и объема исследований, описания результатов собственных исследований, заключения по полученным результатам, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 25 рисунками. Библиографический указатель содержит 115 источника (20 отечественных и 95 зарубежных публикаций).

В литературном обзоре описаны данные современных исследований по теме диссертации. Структура обзора построена логично: вначале описывается определение и распространенность синдромов с CSWS, отражены различные варианты заболевания, патогенетические аспекты и выделены особенности патогенеза, исходы CSWS и современные методы терапии.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования, критерии включения и исключения, методы неврологического, нейрофизиологического и статистического анализа. В исследование было включено 163 ребенка (75 девочек и 88 мальчиков). Пациенты, получавшие гормональную терапию, разделены на две группы: ретроспективную – 72

человека и проспективную – 43. В ретроспективной группе проведена сравнительная оценка эффективности двух вариантов назначения метилпреднизолона: часть пациентов (n=32) получали пульс-терапию метилпреднизолоном в дозах 25-30 мг/кг/сут. в/в капельно длительностью 5 дней, с повторением подобных курсов один раз в месяц на протяжении 6 месяцев. Другая группа (n=40) однократно получили пульс-терапию с дальнейшим назначением таблетированного метилпреднизолона, начиная с дозы 1,5 мг/кг/сут. с постепенным уменьшением на протяжении 6 месяцев до полной отмены.

В третьей главе автором проведены результаты анализа полученных данных и их обсуждение. Результаты исследования подкреплены полноценной статистической обработкой, что не вызывает сомнений в достоверности полученных данных, на основе которых были сделаны выводы.

Автором показано, что в этиологии синдромов с CSWS наиболее частой их причиной является гипоксически-ишемическое поражение ЦНС в перинатальном периоде с формированием перивентрикулярной лейкомаляции у 39% пациентов, минимально – пороки развития головного мозга – 10%.

Приведены данные сравнительной эффективности различных АЭП препаратов (оптимальные комбинации с этосуксимидом -67% и вальпроатами -60%). Детально изучено влияние гормональной терапии в различных ее вариантах на подавление эпилептических приступов, на уровень снижения спайк-волнового индекса, психомоторное развитие как в ретроспективной, так и в проспективной группах. Обобщенная оценка применения дифференцированной схемы метилпреднизолона у пациентов с CSWS показала частичное восстановление утраченных функций у 79% пациентов.

Для тестирования уровня развития пациентов автором была использована методика DPЗ, которая показала статистически достоверное улучшение сферы общения у пациентов со 2-й стадией заболевания через 6 месяцев от начала гормональной терапии, кроме того, проводился анализ восстановления утраченных ранее двигательных и психических функций. Лучшие результаты в виде полного регресса атаксии, апраксии, нарушений памяти, обучения получены в случаях с минимальной продолжительностью заболевания до старта гормональной терапии.

Предложенная автором исследования тактика назначения метилпреднизолона показала его высокую безопасность. В группе пациентов со 2-й стадией заболевания негативные реакции зафиксированы у 15% пациентов. Среди которых наиболее частым побочным эффектом комбинированной терапии был гирсутизм, отмечавшийся у 34% пациентов и повышение веса в рамках синдрома Кушинга – 26%. Однако все побочные эффекты регрессировали не позднее 6 месяцев после прекращения лечения. Контроль состояния пациентов (n=37) через год показал сохранение клинической ремиссии у 79% пациентов со 2-й стадией заболевания, у 94% в группе с 3-й стадией заболевания.

Автором показано, что всем пациентам с неуточненными причинами заболевания целесообразно проведение секвенирования генов, ответственных за развитие наследственных форм эпилепсий. При подозрении на синдромальные формы заболевания рекомендовано проведение кариотипирования, при отрицательном результате – хромосомного микроматричного анализа.

В разделе «Заключение» автором подробно обсуждаются полученные результаты, проводится их сопоставление с уже имеющимися литературными данными. Дифференцированная гормональная терапия метилпреднизолоном доказала свою высокую эффективность и безопасность для синдромов с CSWS. Сравнение результативности предложенного метода

гормонального лечения и антиэпилептической терапии убедительно подтвердило преимущества метилпреднизолона в отношении подавления спайк-волнового индекса, купирования эпилептических приступов, восстановления утраченных навыков.

В целом диссертационная работа Шидловской Ольги Александровны соответствует критериям Положения о присуждении ученой степени, в ней отражены актуальность темы, научная новизна, практическая значимость, основные результаты и их обсуждение. Выводы сформулированы четко и логично, отражают результаты работы и полностью соответствуют поставленным задачам. Все вышесказанное позволяет сделать вывод о высоком методическом уровне и завершенности диссертационной работы в целом. Принципиальных замечаний нет, некоторые стилистические и орфографические опечатки не снижают достоинства работы.

Заключение.

Диссертация Шидловской Ольги Александровны на тему: «Тактика дифференцированной гормональной терапии синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне», выполненная под руководством д.м.н., профессора Белоусовой Елены Дмитриевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – оптимизация тактики дифференцированной гормональной терапии эпилептических синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне, и имеющей существенное значение для детской неврологии. По своей актуальности, научной новизне, научно-практической значимости диссертационная работа Шидловской Ольги Александровны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024

от 28.08.2017 г.), а ее автор Шидловской О.А. заслуживает присуждения
искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 –
Нервные болезни.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (14.01.11 – Нервные болезни),
профессор кафедры неврологии детского возраста
педиатрического факультета
Федерального Государственного бюджетного
образовательного учреждения
дополнительного профессионального
образования «Российская Медицинская
Академия непрерывного профессионального
образования» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Милованова Ольга Андреевна

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

+7 (499) 252-21-04

Адрес электронной почты: rmapo@rmapo.ru

Интернет-сайт: <https://rmapo.ru>

Подпись д.м.н., профессора О.А. Миловановой заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО



Л.М. Савченко

10.12.2019