

Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Власова Павла Николаевича на диссертационную работу Шидловской Ольги Александровны «Тактика лечения эпилепсий с продолженной спайк-волновой активностью во сне» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11- нервные болезни.

Актуальность темы.

Синдромы с продолженной спайк-волновой активностью во сне (сокр. CSWS от англ. Continuous spike and wave activity in sleep) являются грозной патологией детского возраста. Тяжесть этих заболеваний варьируется в широком диапазоне и обусловлена не только эпилептическими приступами, но главным образом, тяжелым нервно-психическим регрессом. Патогенез данных состояний изучен недостаточно, однако, очевиден вклад механизмов воспаления. В связи с этим в настоящее время наиболее эффективным методом лечения считается иммуносупрессивная терапия. Поэтому, несмотря на большой интерес неврологов во всем мире к данной проблеме, до сих пор не разработан стандарт лечения синдромов с CSWS. Разнятся данные как об эффективности антиэпилептических препаратов, так и о тактике выбора между различными кортикостероидами. В единичных исследованиях, показавших эффективность гормональной терапии стероидными гормонами, отсутствуют данные о возможности применения дифференцированного подхода с учетом широкого диапазона тяжести этих состояний. В такой ситуации особенно актуальны сведения, полученные автором при изучении сравнительной эффективности комбинированной антиэпилептической терапии, применяемой в России, а также предложенный алгоритм и обоснование назначения метилпреднизолона.

Учитывая все представленные аргументы, тема диссертации представляется в высшей степени актуальной.

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

Полученные автором данные оригинальны и достоверны, что обеспечено достаточным объемом клинических наблюдений, адекватностью выбранных методических подходов, включающих видео-ЭЭГ мониторинг сна с подсчетом спайк-волнового индекса, МРТ головного мозга, ведение учета частоты и характера приступов, побочных реакций на терапию, тестирование с использованием методики Developmental Profile 3, генетических методов исследования (кариотипирование, хромосомный микроматричный анализ, секвенирование генов, ответственных за наследственные эпилепсии), информативностью изучаемых на их основе показателей, а также корректным применением методов медицинской статистики, выполненных на современном уровне.

Сформулированные диссертантом выводы вытекают из содержания работы и отражают суть исследования. Практические рекомендации конкретны, не повторяют выводов, и могут быть внедрены в работу лечебно-профилактических учреждений детского здравоохранения.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.

Достоверность научных данных диссертации обеспечена современными методами обследования, позволяющими не только верифицировать диагноз, но и определить степень тяжести, корректной выборкой групп сравнения, динамическим наблюдением за пациентами, использованием современных методов статистики.

Автором получены новые данные о возможности развития синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне у пациентов с такими нейродегенеративными заболеваниями как туберозный склероз, нейрональный цероидный липофусциноз 2 типа, несколько случаев сочетания с синдромальной патологией, а так же варианты мутаций в генах

калиевых каналов (*KCND3*, *KCNQ2*) и ранее не описанной мутации в гене *GRIN2A*.

Не меньшую научную значимость имеют полученные сведения об эффективности различных схем комбинированной антиэпилептической терапии. В том числе результаты применения препарата перампанел у 8 пациентов с синдромами с продолженной спайк-волновой активностью во сне. Такое лечение было результативно у 6 из 8 человек. Сведения об эффективности данного препарата в дальнейшем могут быть основанием для более широкого назначения перампанела в лечении эпилептических приступов у пациентов с продолженной спайк-волновой активностью во сне.

Наиболее важными данными, полученными в ходе исследования, являются оригинальные результаты сравнительной эффективности и переносимости терапии двумя вариантами назначения метилпреднизолона. Анализ влияния на приступы, индекс спайк-волновой активности, нервно-психическое развитие, а так же оценка побочных эффектов позволили выработать тактику дифференцированного назначения метилпреднизолона, которая показала более высокую эффективность как по сравнению с антиэпилептической терапией, так и в сравнении с результатами применения метилпреднизолона без учета тяжести состояния пациентов. Кроме того применение описанной схемы лечения характеризуется низким процентом рецидивирования патологии.

Выбор автором препарата метилпреднизолон был научно обоснован, базировался на тщательном анализе прежде всего клинической эффективности и переносимости разнообразных схем лечения, описанных в литературе. Поэтому, целесообразность назначения гормональной терапии метилпреднизолоном для пациентов с CSWS, в двух вариантах, которые рекомендованы в диссертации, не вызывает никаких сомнений. С научных позиций результаты данной работы позволили выработать индивидуальный терапевтический подход.

Практическая значимость и рекомендации по использованию результатов диссертационной работы.

Одним из практических достоинств работы является разработка тактики назначения антиэпилептических препаратов для пациентов с начальными стадиями заболевания. В частности установлена приоритетная комбинация вальпроатов с этосуксимидом и возможность повысить эффективность при добавлении бензодиазепинов у пациентов с фармакорезистентностью.

Результаты исследования позволяют научно обосновать применение гормональной терапии метилпреднизолоном при синдромах с CSWS. Применение метилпреднизолона по предложенной схеме позволяет не только повысить эффективность и безопасность гормональной терапии, но так же снижает финансовые затраты на обследование и лечение пациентов. Статистически значимо был уменьшен койко-день для пациентов, получивших метилпреднизолон, что особенно важно для работы неврологических стационаров.

Наиболее существенным достижением с практической точки зрения является предотвращение и уменьшение выраженности неврологических нарушений, приобретенных пациентами за время течения заболевания. Несмотря на отсутствие динамики по результатам использования методики Developmental Profile 3, у большинства пролеченных был получен положительный эффект в виде нормализации или улучшения нервно-психической деятельности.

Особой практической ценностью обладает предложенный алгоритм ведения пациента с эпилептическими синдромами с CSWS, получающего гормональную терапию. Данный принцип обследования и лечения универсален и может быть внедрен в практику неврологических стационаров повсеместно. Результаты диссертации по предлагаемой тактике лечения синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне могут быть рекомендованы для применения в неврологических отделениях, а также в

обучении студентов ВУЗов, курсантов учреждений последипломного образования.

Оценка содержания диссертационной работы, ее завершенность, замечания.

Диссертация построена по традиционному плану и включает: введение; обзор литературы, содержащий новейшие сведения о лечении синдромов с CSWS; подробную клиническую характеристику пациентов с описанием методов лабораторного и функционального обследования; главы с результатами обследования. В заключении кратко сформулированы итоги исследования и обсуждается их значимость в соотношении с ранее наработанным опытом по проблеме. Выводы сделаны на основе материалов работы. Практические рекомендации удобны для врачебного применения.

Главы собственных наблюдений включают сопоставление различных вариантов назначения метилпреднизолона и носят завершенный характер.

Принципиальных возражений по работе нет. Замечания касаются оформления диссертации: желательно привести большее число клинических примеров, особенно случаев сочетания с генетической диагностикой. Однако данное замечание не снижает научно-практического значения диссертации.

При анализе диссертации возник уточняющий вопрос по формулировке практических рекомендаций, в частности первой рекомендации. По моему мнению достаточным условием для направления на видео-ЭЭГ мониторинг ночного сна у детей является задержка и регресс психоречевого и моторного развития без обязательных отклонений на рутинной ЭЭГ. Автор же рекомендует проводить ЭЭГ исследование во сне только при обнаружении патологической активности на рутинной ЭЭГ и регрессе психоречевого и моторного развития.

Автореферат содержит основные положения работы и соответствует полученным данным, в полной мере отражает содержание диссертации.

Заключение.

Таким образом, диссертация Шидловской Ольги Александровны на тему «Тактика лечения эпилепсий с продолженной спайк-волновой активностью во сне», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Белоусовой Е.Д. является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи по лечению синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне, имеющей существенное значение для совершенствования медицинского обслуживания детского населения в РФ.

Диссертация Шидловской Ольга Александровны соответствует критериям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г №842 в части требований, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А. И. Евдокимова» МЗ РФ
д.м.н. (14.01.11), профессор

 Власов Павел Николаевич

Подпись П. Н. Власова заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО
«Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А. И. Евдокимова» МЗ РФ
д.м.н., профессор


 Васюк Юрий Александрович

Адрес: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 129110, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр.1. +7(495)609-67-00 E-mail: msmsu@msmsu.ru

05.12.19