

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Власова Павла Николаевича о диссертационной работе Охапкиной Татьяны Григорьевны на тему: «Гормональная терапия инфантильных спазмов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24 - неврология.

### **Актуальность темы.**

Диссертационная работа Охапкиной Татьяны Григорьевны посвящена актуальному вопросу современной неврологии - гормональной терапии инфантильных спазмов. Частота развития инфантильных спазмов достаточно высокая, достигает 2–4 на 10 тысяч новорожденных, что по международным данным, составляет около 30% всех ранних эпилепсий у детей. Инфантильный спазм (ИС) является эпилептическим приступом, который может развиваться как у изначально здоровых детей, так и у детей с тяжелыми пороками развития. В многочисленных исследованиях доказано, прогноз у таких детей напрямую зависит от времени купирования приступов, поэтому раннее купирование приступов благоприятно, а позднее ведет к инвалидизации ребенка.

В настоящее время на территории Российской Федерации (РФ) отсутствует единая схема лечения детей с ИС. За рубежом препаратом первой линии в лечении ИС у детей без туберозного склероза (ТС) является аденокортикотропный гормон (АКТГ) или его синтетический аналог, у детей с ИС и ТС – вигабатрин, что не исключает использование АКТГ. Высокая стоимость данных препаратов диктует необходимость поиска других схем лечения. В отечественной и зарубежной литературе встречаются данные о попытках использования других гормональных и различных противосудорожных препаратов у детей с ИС. Использование натурального АКТГ, его синтетического аналога тетракозактида и вигабатрина, ограничено не только в связи с их высокой стоимостью, но и отсутствием регистрации на территории РФ, что создаёт значительное

препятствие в лечении пациентов с ИС. Увеличение сроков от начала заболевания до купирования приступов достоверно ухудшает прогноз пациентов и ведёт к необратимым когнитивным, моторным и речевым нарушениям. Остро стоящая проблема лечения детей с ИС диктует необходимость поиска доступной и эффективной схемы терапии.

Соответственно актуальной задачей является разработка схемы лечения ИС с использованием доступных и приемлемых по цене на территории РФ препаратов, что позволит оптимизировать терапию и в значительной степени улучшить прогноз и качество жизни детей с данной патологией.

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

Диссертационная работа Охупкиной Татьяны Григорьевны основана на анализе результатов лечения 203 пациентов с доказанным инфантильными спазмами, получавших терапию с 2012 г. по 2019 г. Грамотная постановка рабочих гипотез, методология исследования и примененные методы статистической обработки делают сформулированные на основе полученных результатов научные положения, выводы и практические рекомендации убедительными и научно обоснованными. По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них: 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, получен патент на изобретение.

**Достоверность и новизна исследования.**

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. Методическая достоверность работы определяется доказательностью клинических, инструментальных и лабораторных данных, что позволило четко аргументировать и обосновать научные положения, выводы и практические рекомендации.

Автором впервые разработана и научно обоснована схема лечения ИС с применением пульс-терапии метилпреднизолоном с переходом на пероральный пролонгированный прием метилпреднизолона.

Доказана сравнимая эффективность разработанной оригинальной схемы применения метилпреднизолона с общепринятой схемой лечения ИС тетракозактидом. Получены сопоставимые данные по эффективности метилпреднизолона и тетракозактида.

Впервые доказана безопасность и хорошая переносимость предложенной схемы лечения ИС с применением метилпреднизолона: во всех наблюдениях отсутствовали жизнеугрожающие побочные эффекты. В проспективной группе возникшие нежелательные явления не были причиной отмены терапии и носили обратимый характер.

Продемонстрирован низкий уровень ранних рецидивов при применении данной схемы терапии. В катамнезе через 6 месяцев после пульс-терапии эффект сохранялся у 60% детей.

Проведена оценка эффективности противосудорожной терапии у детей с ИС в сравнении с терапией глюкокортикостероидами.

**Теоретическая и практическая значимость и рекомендации по использованию результатов диссертационной работы.**

Разработана и внедрена в клиническую практику эффективная схема лечения детей с ИС, позволяющая добиться прекращения приступов и исчезновения гипсаритмии у 69,5% пациентов ( $\chi^2=13,652$ ,  $p=0,0011$ ). Доказана ее статистически достоверная эффективность по сравнению с общепринятой схемой с применением тетракозактида. Зафиксирован низкий процент рецидивов после курса терапии метилпреднизолоном 12,5% ( $\chi^2=0,5$ ,  $p=0,4795$ ).

Продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость предложенной схемы терапии. Не зафиксировано жизнеугрожающих

побочных эффектов, явившихся причиной отмены кортикостероидной терапии.

Автором отмечена крайне низкая эффективность противоэпилептической терапии в лечении ИС, за исключением применения вигабатрина у детей с туберозным склерозом.

Установлена экономическая доступность разработанной схемы лечения ИС с использованием метилпреднизолона, стоимость которой в 10-12 раз ниже аналогичной при лечении вигабатрином и тетракозактидом.

Одним из практических достоинств работы является разработка эффективной, безопасной и экономически доступной схемы лечения инфантильных спазмов с применением метилпреднизолона. Несмотря на отсутствие динамики по результатам использования шкалы когнитивных и моторных функций, у большинства пролеченных был получен положительный эффект в виде прекращения регресса развития и приобретения новых навыков. Установлено, что детям с регрессом/задержкой темпов психомоторного и речевого развития показано проведение ЭЭГ сна для раннего выявления гипсаритмии или предгипсаритмии.

Результаты диссертации по предлагаемой тактике лечения инфантильных спазмов могут быть рекомендованы для применения в неврологических отделениях РФ, а также для обучения студентов ВУЗов, курсантов по программе последипломного образования.

**Оценка содержания диссертационной работы, ее завершенность, замечания.**

Диссертация построена по традиционному плану и включает: введение; обзор литературы, содержащий новейшие сведения о лечении инфантильных спазмов; подробную клиническую характеристику пациентов с описанием методов лабораторного и функционального обследования; главу с результатами обследования. Главы собственных наблюдений включают

сопоставление результатов лечения при применении различных антиэпилептических препаратов в сравнении с предложенной схемой терапии метилпреднизолоном. В заключении кратко сформулированы итоги исследования и обсуждается их значимость на основе ранее наработанного опыта по проблеме. Выводы являются логичным завершением проделанной работы. Практические рекомендации конкретны и удобны для врачебного применения.

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

Чрезвычайно важным считаю факт выделения автором перспективных направлений исследований по проблеме, среди которых: долгосрочная оценка результатов лечения, оценка эффективности и переносимости иных схем кортикостероидной терапии; оценка психомоторного и речевого развития детей с ИС в зависимости от этиологии заболевания и сроков прекращения ИС и подавления гипсаритмии; разработка алгоритмов отмены противоэпилептической терапии на фоне успешной кортикостероидной терапии.

**Замечания.** Принципиальных замечаний по работе нет. По моему мнению, следует более конкретно сформулировать практическую рекомендацию под номером 3. Однако это не снижает достоинств проведенного исследования.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.**

Таким образом, диссертационная работа Т.Г. Охупкиной «Гормональная терапия инфантильных спазмов» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Белоусовой Елены Дмитриевны, содержит новое решение актуальной научной задачи: совершенствования оказания помощи больным эпилепсией детям с инфантильными спазмами и имеет

существенное значение для неврологии. По своей актуальности, научной новизне, научно-практической значимости диссертационная работа Охапкиной Татьяны Григорьевны полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г.), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени – кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. - неврология.

Официальный оппонент:

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

19.11.2021

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](mailto:msmsu@msmsu.ru)