

УТВЕРЖДАЮ

Ректор ФГБОУ ВО  
«Санкт-Петербургский государственный  
педиатрический медицинский университет»  
Министерства Здравоохранения Российской  
Федерации  
д.м.н., профессор Иванов Дмитрий Олегович

«25» 10 2021г

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**Федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский  
государственный педиатрический медицинский университет»**

**Министерства здравоохранения Российской Федерации  
на диссертационную работу Охапкиной Татьяны Григорьевны  
«Гормональная терапия инфантильных спазмов»,**

**представленной на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук  
по специальности 3.1.24. Неврология.**

**Актуальность темы выполненной работы.**

Диссертационное исследование Охапкиной Татьяны Григорьевны «Гормональная терапия инфантильных спазмов» посвящено актуальной теме детской неврологии - совершенствованию и повышению эффективности медицинской помощи детям с инфантильными спазмами.

По международным данным, на долю инфантильных спазмов приходится около 30% всех ранних эпилепсий у детей. В многочисленных исследованиях доказано, что одним из главных предикторов хорошего прогноза у детей с инфантильными спазмами является быстрое их купирование. За рубежом препаратами первой линии в лечении инфантильных спазмов являются аденокортикотропный гормон (АКТГ) или его синтетический аналог, а также вигабатрин, что не исключает использование АКТГ

[NICE, 2020]. Высокая стоимость данных препаратов, а также их отсутствие на территории РФ диктует необходимость поиска других схем лечения. 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 инфантильными спазмами диктует необходимость поиска доступной и эффективной схемы терапии.

В настоящее время актуальной представляется разработка схемы лечения инфантильных спазмов с использованием доступных на территории РФ препаратов, что позволит оптимизировать терапию и значительно улучшить прогноз и качество жизни детей с инфантильными спазмами.

Все вышеперечисленное свидетельствует об актуальности представленной темы диссертации.

Работа по содержанию, цели, задачам и методам отвечает требованиям паспорта специальности 3.1.24. Неврология. Полученные результаты соответствуют области исследования специальности.

Диссертационная работа Т.Г. Охапкиной выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Диссертация выполнена в соответствии с планами научных исследований Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Диссертация апробирована и рекомендована к защите на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры неврологии, нейрохирургии и

медицинской генетики имени академика Л.О. Бадаляна Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В составе сотрудников кафедры, врачей психоневрологического отделения № 1, психоневрологического отделения № 2, "Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева" ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, психоневрологического отделения № 2, отделения медицинской генетики ОСП «Российской детской клинической больницы» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ.

Ректор ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России профессор, д.м.н. Лукьянов С.А.

Заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета профессор, д.м.н. Заваденко Н.Н. (протокол №8/20-21 от 25.03.2021 г.).

Полученные результаты представлены на VII Балтийском конгрессе по детской неврологии с международным участием (7–8 июня 2018 г.), XVII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (23–25 октября 2018 года), XIV Ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» (6–7 октября 2019 г.).

#### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Впервые разработана и научно обоснована схема лечения ИС с применением пульс-терапии метилпреднизолоном с переходом на пероральный пролонгированный прием метилпреднизолон (патент на изобретение (RU 2648957)); Доказана сравнимая эффективность разработанной нами схемы применения метилпреднизолон с общепринятой схемой лечения инфантильных спазмов тетракозактидом. Получены сопоставимые данные по эффективности метипреднизолон и тетракозактида.

Впервые доказана безопасность и хорошая переносимость предложенной схемы лечения инфантильных спазмов с применением метилпреднизолона: отсутствовали жизнеугрожающие побочные эффекты. Большинство выявленных побочных эффектов были легкой и средней тяжести: у 34,8% детей отмечалось беспокойство, у 34,8% прибавка в весе, у 4,34% снижение аппетита, у 4,34% снижение массы тела. В проспективной группе (n=23) возникшие побочные эффекты не были причиной отмены терапии и носили обратимый характер.

Проведена оценка эффективности антиэпилептической терапии у детей с инфантильными спазмами.

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

#### **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Обоснованность и достоверность результатов, полученных в ходе диссертационного исследования Т.Г. Охупкиной обеспечивается современными методами статистической обработки, всестороннем охвате отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, наличием групп сравнения. Работа базируется на проспективном наблюдении за пациентами, что позволило сделать обоснованные выводы и сформулировать практические рекомендации. Выводы отражают содержание проделанной работы и отвечают на поставленные задачи исследования.

#### **Значимость для науки и практики полученных результатов.**

Разработана и внедрена в клиническую практику эффективная схема лечения детей с инфантильными спазмами, 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. Не зафиксировано

жизнеугрожающих побочных эффектов явившихся причиной отмены кортикостероидной терапии. Установлено, что разработанная схема лечения инфантильных спазмов с использованием метилпреднизолона является экономически доступной. Стоимость курса метилпреднизолона примерно в 12 раз ниже аналогичной продолжительности лечения вигабатрином и в 10 раз ниже стоимости лечения общепринятым тетракозактидом. Отмечена достаточно низкая эффективность антиэпилептической терапии (АЭТ) в лечении ИС (исключение вигабатрин у детей с ТС). Установлено, что детям с регрессом/задержкой темпов психомоторного и речевого развития показано проведение ЭЭГ сна для раннего выявления гипсаритмии или предгипсаритмии.

Результатом данного исследования стало снижение уровня инвалидизации пролеченных пациентов, а так же повышение качества их жизни.

#### **Личный вклад автора.**

Автором лично проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. Сформулирована цель и задачи исследования. Разработан дизайн исследования. Проведена обработка историй болезни детей, ранее проходивших обследование и лечение в ОСП Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, в психоневрологическом отделении ОСП Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО Минздрава России, Белгородском государственном национальном исследовательском университете. При необходимости и возможности производилась телефонная беседа с родителями пациентов ретроспективной группы. Проведены отбор, обследование пациентов, включенных в проспективную группу. Осуществлялось наблюдение за пациентами во время консультаций, повторных госпитализаций и путем телефонных бесед с родителями. Проводилась оценка присылаемых родителями результатов исследований на электронную почту. Выполнена статистическая обработка результатов. Проведен анализ полученных данных об эффективности и переносимости

метода лечения. Выполнена оценка экономической доступности метода. Подготовлены выступления на конференциях и статьи на тему исследования.

### **Оценка содержания диссертации. Структура и объем диссертации.**

Диссертационная работа выполнена на 121 листе. Включает в себя список сокращений, оглавление, введение, обзор литературы, полученные результаты, выводы, практические рекомендации. Содержит 26 таблиц, 18 рисунков, 1 приложение, содержащее 1 таблицу и 5 рисунков. Список литературы содержит 86 источников, в том числе 25 отечественных и 61 зарубежных.

**Публикации по теме диссертации.** По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, один патент на изобретение.

Работа является законченным научно-квалификационным трудом, написана литературным языком с корректным употреблением современной научной терминологии. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных в ходе исследования результатов.

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты исследования, выводы и практические рекомендации диссертации могут быть использованы в практической деятельности неврологических отделений для детей с детей с инфантильными спазмами.

Полученные результаты позволили представить автору ряд рекомендаций по возможности практического применения гормональной терапии для совершенствования и повышения эффективности медицинской помощи детям с инфантильными спазмами.

Результаты исследования, выводы и практические рекомендации диссертации могут быть использованы в практической деятельности неврологических отделений для детей с инфантильными спазмами.

Полученный метод лечения внедрен в клиническую практику и активно применяется в психоневрологических отделениях № 1 и № 2 ОСП Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, в психоневрологическом отделении ОСП Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО Минздрава России. Описание метода включено в образовательный процесс на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

#### **Замечания по содержанию и оформлению диссертации.**

Анализ диссертационной работы позволил выявить ряд недостатков и сформулировать замечания, однако, не имеющих принципиального значения.

1. В тексте диссертационного исследования, в разделе 3 «Результаты исследования» отсутствуют обозначения на диаграммах (рисунки 3.4, 3.5, 3.6), что затрудняет восприятие результатов.
2. Обращает внимание краткость и лаконичность изложения, отсылки к другим разделам работы без детализации, в частности схемы терапии в разделе 3.3 «Эффективность и переносимость гормональной терапии по данным проспективного исследования».
3. В разделе «Практические рекомендации» целесообразно указать необходимость наблюдения эндокринологом и контроль биохимических показателей крови детям, длительно получающим гормональную терапию.
4. В работе имеются единичные стилистические погрешности и опечатки.

В результате изучения работы возникли вопросы к соискателю:

1. Учитывая вероятность развития побочных эффектов со стороны эндокринной системы при длительном применении глюкокортикостероидов, проводился ли скрининговый контроль для выявления снижения толерантности к углеводам, стероидного диабета?
2. Существуют ли данные по максимальной длительности приёма метилпреднизолона детьми в группе проспективного исследования?
3. Проводилось ли сравнение результатов диссертационного исследования по эффективности применения терапии метилпреднизолоном с результатами наблюдения в литературных источниках?

### **Заключение**

Диссертационное исследование Охапкиной Татьяны Григорьевны «Гормональная терапия инфантильных спазмов», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология является завершённой научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Белоусовой Елены Дмитриевны, в которой на основании проведённых исследований содержится решение важной научно-практической задачи, имеющей значение для практического здравоохранения в области неврологии и заключающейся в повышении эффективности лечения инфантильных спазмов у детей путём своевременного назначения гормональной терапии.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости диссертация 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. ), предъявляемым к диссертациям на соискание

учёной степени кандидата наук, а её автор достоин присуждения искомой степени по специальности 3.1.24. Неврология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Охалкиной Т.Г. обсужден, одобрен и утвержден на заседании кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, протокол заседания № 3 от 20.10.2021.

Заведующая кафедрой неврологии,  
нейрохирургии и медицинской генетики  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Санкт-Петербургский государственный  
педиатрический медицинский университет»  
Министерства Здравоохранения Российской Федерации,  
Главный внештатный детский специалист невролог  
Министерства Здравоохранения Российской Федерации  
Заслуженный деятель науки  
Доктор медицинских наук, профессор

Гузева Валентина Ивановна

Подпись   
удостоверяется  
«    »    20    г.  
Нач. отдела делопроизводства СПб ГПМУ  
 Е.Н. Майорова

194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2  
[press@gpma.ru](mailto:press@gpma.ru), [press@gpmu.org](mailto:press@gpmu.org)

Подпись профессора В.И. Гузевой заверяю: