

## ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры неврологии детского возраста Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения Российской Федерации Миловановой Ольги Андреевны о диссертационной работе Григорьевой Антонины Васильевны на тему: «Эпилепсия при туберозном склерозе», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.24. Неврология.**

### Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Григорьевой Антонины Васильевны посвящена туберозному склерозу (ТС), который относится к группе редких орфанных заболеваний.

Согласно различным источникам в клинической картине ТС у 80–92% пациентов доминирует эпилептические приступы (Joseph I. et al., 2015), которые чаще начинаются впервые месяцы жизни в виде инфантильных спазмов (ИС) (Riikonen, R. et al., 2009). В большинстве случаев ИС трансформируются в структурную фокальную эпилепсию. Когнитивные расстройства, нарушения поведения чаще встречаются при ТС, ассоциированным с эпилепсией (Chu-Shore C. et al., 2010). Предполагается, что эпилепсия при ТС определяет дальнейший прогноз заболевания. Тем не менее, многие аспекты клинического течения эпилепсии при ТС недостаточно изучены.

К факторам резистентности эпилепсии относятся: дебют на первом году жизни, наличие нескольких типов эпилептических приступов, их высокая частота, изменение характера приступов с течением заболевания.

В настоящее время существуют различные точки зрения по поводу эффективности лечения эпилепсии при ТС. В частности, A. Jeong et al., (2017) считают, что эпилепсия при ТС поддается лечению не хуже, чем эпилепсия иной этиологии; однако, I. Overwater et al., (2015), упоминают

более высокий уровень резистентности у пациентов ТС.

Высокая социально-экономическая значимость данной проблемы обусловлена не только неблагоприятным прогнозом ТС, но и отсутствием на сегодняшний день эффективных методов лечения. Дискутабельным является долгосрочная эффективность и переносимость ингибиторов m-TOR (эверолимуса) в лечении эпилепсии, ассоциированной с ТС. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения характера медикаментозных вмешательств, их эффективности и переносимости, а также исходов терапии.

Важным представляется получение новых данных по клиническому течению и лечению ТС, что позволит сформулировать новые комплексные рекомендации по диагностике и тактике ведения пациентов ТС с эпилепсией, улучшить прогноз и качество их жизни.

Таким образом, актуальность диссертационной работы А.В. Григорьевой, посвященной изучению эпилепсии, ассоциированной с ТС, не вызывает сомнений.

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

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждаются тщательным анализом трудов отечественных и зарубежных авторов, посвященных: оценке семиологии эпилептических приступов, эффективности и безопасности превентивной терапии, анализу сравнения эффективности и переносимости антиэпилептических препаратов (АЭП), анализу результатов долгосрочной терапии эпилепсии ингибитором m-TOR, адекватностью методов математической обработки данных, а также успешным внедрением результатов диссертационного исследования в клиническую практику, что подтверждается актами внедрения.

Материалы диссертации внедрены в работу в клиническую практику и активно применяется в психоневрологических отделениях 1 и 2. Обособленное структурное подразделение научно-исследовательского

клинического института педиатрии и хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, в психоневрологическом отделении обособленном структурном подразделении Российской детской клинической больницы Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Минздрава России.

Описание превентивной терапии эпилепсии включено в образовательный процесс на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Основные результаты работы были доложены на VII Балтийском конгрессе по детской неврологии с международным участием (Санкт-Петербург, 2018); XVII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2018); XIII Европейском конгрессе по эпилептологии (Вена, 2018); XIV Ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» (Москва, 2019).

По теме диссертации опубликовано 3 печатных работ в изданиях, рецензируемых ВАК РФ.

#### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.**

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций подтверждается достаточным числом клинических наблюдений, применением высокоинформативных методов исследования пациентов и статистической достоверностью, продемонстрированной по большинству методов.

Сопоставление результатов исследования с ранее опубликованными работами (Cusmai R. et al., 2011; Zhang B. et al., 2013; Curatolo P. et al., 2015; Jeong A. et al., 2017; Franz D. et al., 2018) свидетельствуют о научной новизне и практической значимости работы А.В. Григорьевой.

Статистическая оценка выполнялась с использованием программ Microsoft Excel, SPSS Statistics 21. Для определения к какой выборке относится группа, использовали метод Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели представляли в виде медианы (Me), а стандартное отклонение с помощью значений 25–90% квантилей. Статистическое сравнение полученных данных проводили, применяя непараметрические методы. Статистический анализ межгрупповых различий проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения эффективности проспективной терапии применяли тест МакНемара.

Полученные автором результаты оценивают: эффективность превентивной и классической антиэпилептической терапии; расширяют существующие представления о долгосрочном применении ингибитора mTOR в лечении ТС, ассоциированного с эпилепсией.

Методическая достоверность диссертационной работы определяется доказательностью клинических, инструментальных и лабораторных данных, что позволило четко аргументировать и строго обосновать достоверность всех научных положений, выводов и практических рекомендаций.

#### **Практическая значимость и рекомендации по использованию результатов диссертационной работы**

Практическими достоинствами диссертационной работы А.В. Григорьевой является: оценка структуры и клинической картины эпилепсии, ассоциированной с ТС; анализ когнитивных нарушений с применением нейропсихиатрической шкалы TAND (TSC-Associated-Neuropsychiatric Disorders); диспансерное наблюдение и тактика ведения данных пациентов;

выявление зависимости течения эпилепсии от мутации в генах туберина и гамартина.

Практически важным является во всех исследованных случаях той или иной сопутствующей патологии внутренних органов, что должно направлять диагностический скрининг врачей-неврологов при обследовании таких пациентов по пути поиска соматической патологии.

Кроме того, результаты исследования позволяют научно обосновать применение превентивной терапии эпилепсии у пациентов ТС. Применение препарата вигабатрина, по предложенной автором схеме, позволяет повысить эффективность лечения фокальных приступов и инфантильных спазмов в сравнении с другими зарегистрированными АЭП.

Впервые автором доказана эффективность и безопасность долгосрочного применения ингибитора m-TOR (эверолимуса) при резистентной эпилепсии, ассоциированной ТС, расширяя классические возможности лечения у данной категории пациентов.

Результаты диссертации могут быть рекомендованы для применения в клинической практике неврологических отделениях, в учебном процессе слушателей учреждений непрерывного медицинского образования, а также студентов ВУЗов.

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

Диссертационная работа А.В. Григорьевой выполнена на 117 страницах машинописного текста, написана в классическом стиле и состоит из введения, литературного обзора, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, а также библиографического указателя (106), включающего работ отечественных и зарубежных авторов. Диссертация содержит 30 таблиц и 25 рисунков.

Автором работы у 83,2% пациентов верифицирована эпилепсия, как самое частое неврологическое проявление ТС; достоверно доказан высокий процент структурной фокальной эпилепсии (85,8%).

Выявлена умственная отсталость – у 27,4% пациентов с эпилепсией, и ни у одного пациента ТС без эпилепсии (значимость различия в частоте встречаемости  $p < 0,0001$ ).

Автором диссертации проведена клинико-генетическая корреляция мутации в гене *TSC2*, что выявило более тяжелое течение ТС.

Установлено, что препарат вигабатрин является эффективным при фокальных и ИС – 83,4% и 66,6% ретроспективной группы. Предотвращение эпилепсии на препарате вигабатрин составляет 71,4% ( $p < 0,001$ ) ( $\chi^2 = 15,000$ ).

Автором доказано, что превентивная терапия проспективной группы предотвращает развитие возникновения эпилепсии на 50%, а назначение препарата ингибитора m-TOR (эверолимус) существенно расширяет возможности лечения фармакорезистентной эпилепсии при ТС. Процент респондеров составляет 27,3%, полное прекращение приступов отмечалось у 14,1%.

В целом, диссертация А.В. Григорьевой характеризуется высоким научным уровнем и заслуживает положительной оценки. Научные выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам.

Автореферат А.В. Григорьевой соответствует основным положениям диссертации, в нем отражены актуальность темы, научная новизна, практическая значимость, основные результаты и их обсуждение, выводы и практические рекомендации. Принципиальных замечаний к работе нет.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Григорьевой Антонины Васильевны на тему: «Эпилепсия при туберозном склерозе», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Белоусовой Елены Дмитриевны является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новые решения актуальной научной задачи – определение клинико-генетических

корреляций генотипа ТС, повышение качества лечения эпилепсии и прогнозирование исхода ТС, которые имеют существенное значение для неврологии.

По актуальности и объёму проведенных исследований, полученным результатам, теоретической, практической значимости и научной новизне диссертационная работа Григорьевой Антонины Васильевны 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.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук  
профессор кафедры неврологии детского возраста  
Федерального Государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
дополнительного профессионального образования  
"Российская Медицинская Академия непрерывного  
профессионального образования"  
Министерства Здравоохранения Российской Федерации  
профессор

Милованова Ольга Андреевна

25.10.2022

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1  
+7 (499) 252-21-04

Адрес электронной почты: [gmapo@gmapo.ru](mailto:gmapo@gmapo.ru)

Интернет-сайт: [http/ /gmapo.ru](http://gmapo.ru)

Подпись д.м.н., профессора Миловановой О.А. заверяю  
Учёный секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ,  
профессор, доктор медицинских наук

Т.А. Чеботарёва

