



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГАУ

«Национальный медицинский
исследовательский центр

здоровья детей»

Министерства

здравоохранения Российской

Федерации,

д.м.н., профессор

А.П. Фисенко

«10» 10 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Григорьевой Антонины Васильевны на тему: «Эпилепсия при туберозном склерозе», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. – «Неврология».

Актуальность темы выполненной работы.

Диссертационное исследование Григорьевой Антонины Васильевны «Эпилепсия при туберозном склерозе» посвящено актуальной теме детской неврологии - совершенствованию и повышению эффективности медицинской помощи детям с туберозным склерозом (ТС).

По международным данным эпилепсия диагностируется у 80–92% больных и определяет прогноз заболевания, при котором чаще встречается умственная

отсталость, нарушения поведения, чем у пациентов без эпилепсии. Резистентные эпилептические приступы являются одной из главных причин нарушений интеллекта и поведения у детей. Ранняя терапия приступов и эпилептиформных изменений на электроэнцефалограмме предотвращает развитие фармакорезистентной эпилепсии, сохраняя нормальное психоречевое развитие ребенка. Актуальным представляется долгосрочное применение патогенетического препарата ингибитора m-TOR. Продемонстрирована существенная польза непрерывного применения в качестве дополнительной к противосудорожной терапии у пациентов с опухолями головного мозга и почек.

В настоящее время актуальной представляется получение новых данных по клиническому течению и лечению ТС, что позволяет сформировать комплексные рекомендации по диагностике и ведению, а также улучшить прогноз и качество жизни пациентов с эпилепсией, обусловленной ТС.

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 А.В. Григорьевой выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова

Связь работы с научными программами, планами, темами. Диссертация выполнена в соответствии с планами научных исследований ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова. 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 имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

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

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

Полученные результаты диссертационной работы сопоставимы с ранее опубликованными литературными данными. Определенной научной новизной характеризуются полученные на достаточно большом для орфанного заболевания числе пациентов, новые данные по следующим положениям:

установлено, что мутация в гене TSC2 оказывает более тяжелое течение заболевания: Синдром дефицита внимания и гиперактивности- у 32% ($p=0,03$); проявление синдрома Веста - 30,9%; с преимущественным поражением органов зрения - 27,7%, поражение желудочно-кишечного тракта - 10,6%;

доказана эффективность применения вигабатрина при фокальных приступах и инфантильных спазмах (ИС) у пациентов с ТС (83,4% и 66,6%) соответственно;

выявлена эффективность превентивного лечения эпилепсии при ТС ($p < 0,001$) у детей;

установлена долгосрочная переносимость и эффективность ингибитора m-TOR (эверолимуса) в лечении эпилепсии, ассоциированной с ТС. Получено полное купирование эпилептических приступов - 14,1%; процент респондеров - 27,3%.

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

Обоснованность и достоверность результатов, полученных в ходе диссертационного исследования А.В. Григорьевой обеспечивается современными методами статистической обработки, всестороннем охвате отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, наличием групп сравнения. Работа базируется на проспективном наблюдений 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.

Внедрена в клиническую практику превентивная терапия эпилепсии у пациентов с ТС. Доказана ее статистически достоверная эффективность в отношении предотвращения развития эпилепсии и развития интеллектуальных нарушений у детей. Единственным препаратом, способствующим предотвращению развитию эпилепсии и в дальнейшем задержки интеллектуального развития - вигабатрин $p < 0,001$ ($\chi^2 = 15,000$).

Превентивное лечение снижает риск возникновения психоречевого развития (35,3%) ДИ: 22,2% – 50,5%, в отличие от группы стандартного лечения (83,3%) ДИ: 69,3% – 92,3%, $p < 0,001$.

Установлено, что антиэпилептическая терапия (АЭТ) демонстрирует низкую эффективность лечения фокальной эпилепсии и ИС зарегистрированными АЭП при стартовой монотерапии. Эффективность

вигабатрина (прекращение приступов) составляет 83,4% и 66,6% соответственно.

Продемонстрирована эффективность и безопасность долгосрочного применения ингибитора m-TOR (эверолимуса) при фармакорезистентном течении эпилепсии. Процент респондеров в общей группе составил 27,3%.

Разработана тактика диспансерного наблюдения и дальнейшего ведения пациентов.

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 1. 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.

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. Описание метода включено в образовательный процесс на кафедре неврологии, нейрохирургии и

медицинской генетики педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Оценка содержания диссертации. Структура и объем диссертации.

Диссертация на 118 листах. Включает в себя список сокращений, оглавление, введение, обзор литературы, полученные результаты, выводы, практические рекомендации. Содержит 30 таблиц, 25 рисунков. Список литературы содержит 106 источников.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 3 печатных работ, рекомендованных ВАК.

Работа является завершенным 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 эпилепсией при туберозном склерозе.

Полученные результаты позволили представить автору ряд рекомендаций по возможности практического применения гормональной терапии для совершенствования и повышения эффективности медицинской помощи детям с эпилепсией при туберозном склерозе.

Результаты исследования, выводы и практические рекомендации диссертации могут быть использованы в практической деятельности неврологических отделений для детей эпилепсией при туберозном склерозе.

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. Описание метода включено в образовательный процесс на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Автореферат достаточно полно отражает основные положения диссертации и в полной мере отражает ее результаты. Диссертационная работа заслуживает положительной оценки. Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Диссертационное исследование Григорьевой Антонины Васильевны «Эпилепсия при туберозном склерозе», 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, заключающейся в повышении эффективности лечения эпилепсии у детей с туберозным склерозом.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости диссертация 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».

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Григорьевой А.В.
обсужден, одобрен и утвержден на заседании Проблемной комиссии
Федерального государственного автономного учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, протокол заседания №49 от
29.09.2022г.

Начальник центра детской психоневрологии
ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России
Доктор медицинских наук, профессор



Кузенкова Л.М.

Ученый секретарь
ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России
кандидат медицинских наук



Тимофеева А. Г.