

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Кузенковой Людмилы Михайловны о диссертационной работе Прыгуновой Татьяны Михайловны «Предикторы исхода синдрома Веста», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24 - неврология.

Актуальность темы.

Несмотря на то, что W.J. West подробно описал данный синдром еще в 1841 году, и на большое количество исследований этого заболевания, проливших свет на его причины, клинические особенности, стадийность течения, эффективность различных методов лечения и возможные исходы, до настоящего времени остается ряд не решенных вопросов, касающихся возможности прогнозирования исходов заболевания и влияния на них. В отечественной и зарубежной литературе существует большое количество научных работ, посвященных данной проблеме, однако они проведены на относительно небольшом клиническом материале и существенно различаются по срокам наблюдения и подходу к стартовой терапии. Такой плюрализм мнений не позволяет сформировать единый подход к прогнозированию исходов синдрома Веста. Кроме того, большинство ученых, перечисляя возможные предикторы исхода заболевания, не акцентируют внимание на возможности влияния на прогноз данной формы церебральной патологии.

В работе Прыгуновой Т.М. изложен системный подход к прогнозированию исходов синдрома Веста на основании анамнестических, клинических, электроэнцефалографических и нейровизуализационных критериев. В рамках проведенного исследования с целью определения исходов синдрома Веста оценивалось не только купирование приступов и гипсаритмии на ЭЭГ, но также и нервно-психическое и стато-моторное развитие пациента. Отдельное внимание уделено возможности коррекции прогноза путем разделения предикторов на модифицируемые и

немодифицируемые и разработки практических рекомендаций, позволяющих в ряде случаев улучшить прогноз заболевания.

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

Диссертационная работа Прыгуновой Татьяны Михайловны основана на изучении катамнеза 132 пациентов с синдромом Веста. Цель, задачи работы и положения, выносимые на защиту, грамотно и четко сформулированы. Исследование проведено на значительном объеме клинического материала с применением современных методов обследования и корректном подборе методов статистической обработки. Полученные результаты информативны и иллюстрированы большим количеством таблиц и рисунков. Выводы научно обоснованы результатами исследования и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации являются актуальными и вытекают из выводов работы. Все положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на межрегиональных научно-практических конференциях. По теме диссертации опубликовано 3 статьи в изданиях, рецензируемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы научно обоснованы.

Достоверность и новизна исследования.

Достоверность результатов диссертационного исследования определяется значительным количеством материала, применением современных клинических, нейрофизиологических, генетических, нейровизуализационных, нейропсихологических методов исследования, а также применением корректных современных методов статистической обработки.

Новизна исследования связана с широким охватом возможных прогностических критериев синдрома Веста, включая этиологические,

анамнестические, клинические, морфологические и электроэнцефалографические. Выявлены новые предикторы исхода данной патологии. Впервые произведено разделение прогностических факторов на немодифицируемые и модифицируемые, позволяющие активно влиять на исход заболевания. Впервые в России исследование проведено на большой группе пациентов.

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

В диссертационной работе исследована прогностическая роль этиологических форм синдрома Веста, которые рассмотрены согласно современной классификации. Выявлено негативное влияние структурной и генетической форм на исход заболевания. Изучено влияние анамнестических, клинических, электроэнцефалографических и морфологических факторов на исход синдрома Веста. Все выявленные прогностические факторы условно разделены на немодифицируемые и модифицируемые.

Все это позволило предложить критерии, позволяющие прогнозировать исход синдрома Веста уже на ранних сроках заболевания и корректировать прогноз в процессе обследования и лечения в зависимости от вновь полученных данных. Определена критическая значимость ранней диагностики и быстрого начала терапии для исхода заболевания. Выявление условно модифицируемых критериев позволило в ряде случаев активно влиять на исход заболевания.

Результаты диссертации могут быть рекомендованы для применения в практической работе неврологических отделений, а также для обучения студентов ВУЗов, курсантов по программе последипломного образования.

Оценка содержания работы.

Диссертационная работа Т.М. Прыгуновой согласно традиционному плану, изложена на 193 страницах и включает введение, три главы (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования), заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, библиографический список из 163 источников, из которых 58 представлено на русском языке, 105 - на иностранных языках). Текст диссертации иллюстрирован 37 таблицами и 56 рисунками.

Прыгунова Т.М. изучила большое количество литературных источников. В обзоре литературы отражены современные представления о синдроме Веста, изложены основные положения большого количества научных работ, посвящённых изучению возможных предикторов исхода заболевания, проведен глубокий анализ литературных данных.

В главе, посвященной материалам и методам, дана подробная характеристика пациентов, а также изложены применявшиеся в работе методы исследования и обработки данных. Так, всем пациентам проводили МРТ головного мозга на высокопольных аппаратах с индукцией магнитного поля 1,5 и 3 Тл, но не уточнены характеристики протоколов нейровизуализации с описанием режимов и проекций, в которых исследования были выполнены. Однако, поскольку при нейровизуализации имела место возможность достоверно верифицировать наличие структурной патологии, отсутствие уточнений не влияло на результат.

При описании процедуры и технических характеристик ЭЭГ мониторинга не представлены данные о продолжительности проведения исследования как и его технические характеристики. Однако, принимая во внимание стандартные критерии гипсаритмии, данный недочёт является незначительным.

С целью верификации диагноза в группе пациентов с неуточнённой эпилепсией проводилось исследование анализов крови и мочи для исключения наследственных болезней обмена, молекулярно-генетическое

дообследование: кариотипирование, исследование панели «Наследственные эпилепсии», хромосомный микроматричный анализ, полное секвенирование экзома. В работе не приведены данные о том в каком объеме проводились эти обследования, а также была ли проведена валидация по Сэнгеру. В рамках обсуждения результатов исследования было получено уточнение, что алгоритм обследования выстраивался индивидуально, в зависимости от анамнеза, данных осмотра и неврологического статуса пациентов. Валидация по Сэнгеру не проводилась в тех случаях, когда фенотип заболевания четко соответствовал выявленной генетической поломке. Таким образом, это не повлияло на результаты исследования.

В третьей главе представлены полученные результаты и их анализ. Результаты подробно иллюстрированы с помощью таблиц и рисунков. Изучено прогностическое влияние этиологии, большого количества анамнестических, клинических, нейрофизиологических и нейровизуализационных факторов. Особое внимание уделено влиянию продолжительности гипсаритмии на исход синдрома Веста. Изучена прогностическая роль стартовой терапии заболевания. Важно заметить, что исход синдрома Веста оценивали сразу по нескольким критериям: купированию эпилептических спазмов, купированию всех видов приступов, статомоторному, нервно-психическому и речевому развитию пациентов, наличию или отсутствию расстройств аутистического спектра.

Следует отметить, что применение автором термина «когнитивная эпилептиформная дезинтеграция» оправдано, поскольку у Прыгуновой Т.М. имелась обоснованная необходимость выделения в отдельную группу симптомокомплекса приобретённых нарушений высших психических функций у детей, ассоциированных с выраженной эпилептиформной активностью на ЭЭГ при отсутствии у них эпилептических приступов (Мухин К.Ю., 2012).

В заключении проведен анализ полученных результатов и показана взаимосвязь с литературными данными. Выводы логично вытекают из

результатов исследования и полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации актуальны и четко сформулированы на основании выводов диссертационной работы. Возможность раннего выявления модифицируемых прогностических факторов позволяет диссертанту рекомендовать активное диспансерное наблюдение пациентам из группы риска. Автор акцентирует внимание на необходимость немедленного назначения терапии при выявлении синдрома Веста. Учитывая значимое влияние гормональной терапии на исход в зависимости от этиологии заболевания, автор работы рекомендует применение дексаметазона при структурной и синактена-депо при неизвестной этиологии синдрома Веста. Автореферат и опубликованные по материалам исследования 3 научные работы полностью отражают содержание диссертации.

В работе имеются незначительные стилистические недостатки.

Вопросы относительно обследования пациентов, а также терминологические аспекты были успешно разрешены с автором в ходе обсуждения представленного научного исследования. Замечания не оказывают значимого влияния на структуру и содержание, а также общую положительную оценку работы.

Дополнительных вопросов не имею.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Т.М. Прыгуновой «Предикторы исхода синдрома Веста» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Константина Юрьевича Мухина, содержащей новое решение актуальной научной задачи прогнозирования исхода синдрома Веста и имеет существенное значение для развития неврологии. Диссертация соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013

№ 842 (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 1.10.2018г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «3.1.24. Неврология (медицинские науки)».

Официальный оппонент:

Начальник Центра детской психоневрологии

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России,

Доктор медицинских наук,

профессор

Л. М. Кузенкова

Подпись Л. М. Кузенковой заверяю:

Заместитель директора Центра по научной работе

Доктор медицинских наук



Е.В. Антонова

21.02.2021

Адрес: Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 119991. г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1. Телефон: +7 495 967-14-20. Адрес электронной почты: info@nczd.ru. Интернет-сайт:// nczd.ru/