

71	№ 1230/02-23-124
листов	01 10 20 24.
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации	

Отзыв официального оппонента
доктора медицинских наук, профессора Бурда Сергея Георгиевича о
диссертационной работе Якуниной Альбины Викторовны на тему:
«Эпилепсия и беременность: клинико-диагностические аспекты, прогноз
рождения здорового ребенка», представленной на соискание ученой
степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология

Актуальность исследования

Актуальность представленной работы обусловлена высокой распространённостью эпилепсии в женской популяции. Около 30 млн человек с эпилепсией во всем мире – женщины, 15 млн из них находятся в детородном возрасте. Распространенность эпилепсии среди беременных составляет 0,3-0,7%. Появление современных препаратов позволило повысить возможность иметь детей женщинам с эпилепсией, что выражается в увеличении количества беременностей у пациенток с эпилепсией в последние два десятилетия. Так же важным является возможность благополучного деторождения у женщин с эпилепсией, реализуемая благодаря современным возможностям достижения медикаментозной ремиссии до наступления беременности и уменьшения рисков тератогенного влияния на плод ПЭП.

Подавляющее большинство авторов отмечают, что благоприятное течение эпилепсии, минимальный риск возникновения акушерских осложнений во время беременности и родов, а также хороший исход беременности возможен только в случае квалифицированного наблюдения беременной специалистами различного профиля.

В связи с этим исследование, позволившее оценить течение беременности при эпилепсии в российской популяции на основе регистра беременных в рамках Всероссийской программы под кураторией Российской противозPILEПтической лиги, определить состояние физического и когнитивного развития детей от матерей с эпилепсией, сравнить частоту врожденных пороков развития плода у женщин с эпилепсией с

общепопуляционными значениями на большой когорте женщин, дающее возможность создать модель благоприятной реализации деторождения у пациенток с эпилепсией, является актуальным.

Главный вопрос, на который и попытался ответить диссертант, является разработка тактики лечения эпилепсии в период беременности и стратегии профилактики нарушений физического и интеллектуального развития ребенка от матери, больной эпилепсией, на основании многофакторного анализа.

Диссертационная работа Якуниной Альбины Викторовны: «Эпилепсия и беременность: клиничко-диагностические аспекты, прогноз рождения здорового ребенка» посвящена изучению структуры, особенностей течения и лечения эпилепсии в прегравидарный, гравидарный и послеродовой период на большой когорте пациенток на основании длительного (более 20 лет) проспективного наблюдения за женщинами с эпилепсией на территории Самарской области. На основании многофакторного анализа выявлены предикторы благоприятного и неблагоприятного течения эпилепсии в связи с беременностью. Впервые проведена оценка частоты возникновения, структуры, факторов риска врожденных пороков развития плода у женщин с эпилепсией в российской популяции, проведено сравнение полученных данных с общепопуляционными показателями на территории Самарской области и Европейского регистра беременных с эпилепсией EURAP. Молекулярно-генетическим методом определена частота носительства однонуклеотидных вариантов генов фолатного цикла женщинами с эпилепсией в связи с врожденными пороками развития плода, выделены гаплогруппы, относящиеся к возможным факторам риска.

Изучены показатели коэффициента интеллекта детей и их матерей на основании комплексного подхода с учетом различных материнских факторов, выявлены прогностические критерии интеллектуального снижения в детской группе. На основании анализа полученных данных с помощью современных методов статистической обработки выделены значимые критерии и разработаны

классификаторы прогноза течения заболевания и благоприятных исходов беременности у женщины с эпилепсией.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Полученные автором результаты способствуют улучшению тактики подготовки к беременности, ведению гравидарного и послеродового периодов у женщин с эпилепсией. Стратификация пациенток по группам риска с учетом возраста, формы эпилепсии, предшествующего течения заболевания позволяет выработать оптимальный персонализированный лечебный подход к ведению беременной с эпилепсией. Выявленный автором рубежный возрастной критерий в 30-32 года в качестве предиктора типа течения эпилепсии в период беременности, а также уровня интеллектуального развития ребенка может быть использован как фактор, мотивирующий женщину на деторождение в более молодом возрасте. В диссертационной работе были продемонстрированы возможности оценки таких материнских факторов риска врожденных аномалий у плода, как комбинация определенных однонуклеотидных вариантов генов, детерминирующих метаболический каскад фолиевой кислоты. Выявление возможных предикторов возникновения врожденных пороков развития и интеллектуального снижения у ребенка позволяет еще на этапе подготовки к беременности устранить модифицируемые факторы риска и разработать профилактические мероприятия для рождения здорового ребенка.

Результаты диссертационного исследования используются в практической работе неврологического отделения, отделения для детей с поражением ЦНС и нарушением психики, областного перинатального центра ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина». Материалы диссертации используются в лекционном курсе и в практических занятиях со студентами Института клинической медицины, Института педиатрии и Института профилактической медицины, а также с ординаторами

кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Таким образом, результаты исследования могут быть использованы в практической работе стационарных и амбулаторных неврологических и акушерских подразделений, а также в учебном процессе на кафедрах неврологии медицинских ВУЗов.

Содержание работы

Диссертация изложена на 232 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, шести глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и приложения. Работа иллюстрирована 44 таблицами и 16 рисунками. Указатель литературы содержит 353 источника, из них 117 отечественных и 236 зарубежных авторов.

Во введении автор показывает причины, побудившие его заняться изучением клинико-диагностических аспектов и прогноза рождения здорового ребенка у беременных пациенток с эпилепсией.

Из актуальности логично формулируется цель и основные задачи исследования, ставившиеся на разных этапах проведения работы. Правильно обосновывается актуальность и нерешенные или недостаточно изученные аспекты работы, а также последовательность и полнота выполнения поставленных целей соответствует этапам, необходимым для ее достижения. Обзор литературы, представленный автором, подробно освещает состояние проблемы, доказывает актуальность продолжения исследований в области эпилепсии, демонстрирует основные понятия эпилепсии и беременности, раскрывает вопросы эпидемиологии, течения эпилепсии в период беременности и после родов, а также приводятся данные оценки новорожденных и врожденные пороки развития у детей от матерей с эпилепсией. Продемонстрированы роль нарушений обмена фолиевой кислоты

в формировании врожденных пороков развития и особенности интеллектуального развития детей, рожденных матерями с эпилепсией.

Анализ данных литературы подтвердил актуальность выбранного направления выполняемой работы.

Во второй главе представлена общая характеристика собственных наблюдений, данные клинического материала, структура исследуемой когорты пациентов, включенных в исследование, описание методов исследования.

Работа является наблюдательным проспективно-ретроспективным исследованием течения беременности, родов и послеродового периода у женщин, больных эпилепсией. Всего исследовано 718 случаев беременности у 536 женщин, наблюдавшихся в Самарском областном противозепилептическом центре на базе ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина» в период с 2012 по 2020 гг, что подтверждает большой объем проведенной работы. Объем включенных в исследование пациентов, методы диагностики, используемые автором, высокоинформативны, современны, позволяют получить достоверные результаты и возможность их анализа с формированием выводов.

В третьей главе, посвящённой течению эпилепсии у пациенток в прегравидарном периоде, представлены результаты собственных исследований. Глава имеет подкатегории, в которых автор демонстрирует полученные результаты. Так в первой подгруппе представлены эпидемиологические аспекты беременности при эпилепсии, возраст пациенток с эпилепсией на момент возникновения у них беременности, распределение наблюдений по форме эпилепсии и возрасту женщины к возникновению беременности, а также возраст дебюта эпилепсии у пациенток, включенных в исследование, и длительность активно текущей эпилепсии до возникновения беременности. Во второй подгруппе представлены данные течения эпилепсии в прегравидарном периоде. Дана общая характеристика течения эпилепсии, а также распределение по формам

– генерализованная и фокальная эпилепсия, на фоне которых возникли беременности с оценкой частоты эпилептических припадков при генерализованной и фокальной эпилепсии в прегравидарном периоде. Отдельно в третьей подглаве представлены данные противозепилептической терапии к моменту возникновения беременности, с оценкой вида принимаемой терапии.

Глава завершается кратким резюме, в котором диссертант представляет основные полученные данные по изучаемым показателям.

Глава четвертая посвящена особенностям течения эпилепсии в период беременности. В подглавах данной главы диссертантом представлена общая характеристика и течение эпилепсии в период беременности, а также на фоне применения различных противозепилептических препаратов. Важной подглавой являются представленные в ней данные моделирования течения эпилепсии в период беременности, в основе которого лежит анализ факторов, которые могут влиять на течение эпилепсии в период беременности. На основании многофакторного анализа с помощью метода «Деревья классификаций», основными факторами, влияющими на течение беременности, являются: длительность ремиссии, частота ГТКП / БТКП до беременности, схема ПЭП.

Интересными являются данные, полученные в результате многомерного анализа факторов, влияющих на течение эпилепсии в период беременности. Автор делает заключение, что основными факторами, влияющими на течение эпилепсии в период беременности, являются возраст беременной, критической точкой которого является 30 лет, в данной группе риск ухудшения будет выше практически в два раза, а характеристики течения эпилепсии (длительность самой эпилепсии, длительность ремиссии, частота ГТКП / БТКП) не являются значимыми факторами прогноза течения заболевания в период беременности. Протективным фактором благоприятного течения может служить схема противозепилептической терапии – монотерапия вальпроевой кислотой или карбамазепином, а также

безлекарственный фон возникновения беременности. При этом в группе беременных моложе 30 лет протективными факторами благоприятного течения беременности являются достижение ремиссии в прегравидарный период от 1 года, генерализованная форма эпилепсии и противозепилептическая терапия с использованием вальпроевой кислоты в режиме монотерапии.

В подглаве 4.4, посвящённой дебюту эпилепсии в период беременности, автор представляет данные о впервые возникших эпилептических приступах в зависимости от срока беременности. В данном разделе работы представлен клинический пример, демонстрирующий клиническое применение полученных результатов.

Четвертая глава заканчивается кратким резюме, где автор в сжатом виде представляет полученные данные.

Глава пятая посвящена родам, течению эпилепсии у женщин в послеродовом периоде и характеристике новорожденных с рисками возникновения эпилепсии в детском возрасте. Автор делает вывод о необоснованно частом применении оперативного родоразрешения и выявляет ряд предрасполагающих к этому причин. В подавляющем большинстве характеристики новорожденных являются весьма удовлетворительными. Прослеженный длительный катамнез постнатального развития детей позволил говорить о повышенном риске эпилепсии у потомства. Глава заканчивается кратким резюме, в котором автор дает характеристику полученным данным.

В главе шесть представлены данные интеллектуального развития детей от матерей, больных эпилепсией. Интересным представляются данные о том, что показатель IQ детей, рожденных от матерей с эпилепсией, значительно смещен в сторону более высокого интеллекта по сравнению с общепопуляционными показателями, причем группа «весьма высокого» интеллекта оказалась самой многочисленной. Показатели материнского IQ были близки к общепопуляционному распределению. Связь уровня общего IQ ребёнка с рядом категориальных факторов, определяемых статусом матери

(лечение ПЭП, форма и тип течения эпилепсии, семейное положение, трудовая деятельность), изучались с помощью однофакторного дисперсионного анализа с помощью сигма-ограниченной модели. Из перечня возможных факторов установлено статистически значимое влияние на IQ детей формы эпилепсии матери. При моделировании прогноза влияния материнских факторов на интеллектуальное развитие ребенка было показано, что общий IQ матери выше 113 баллов и возраст на момент беременности моложе 32,0 лет могут явиться протективными факторами более высокого IQ ребенка. Отрицательное воздействие на интеллектуальное развитие ребенка может оказывать общий IQ матери равный или ниже 113 баллов, прием препаратов вальпроевой кислоты, а также возраст матери на момент беременности старше 32,0 лет.

Седьмая глава посвящена врожденным порокам развития у детей от матерей, больных эпилепсией. Автором дается подробная характеристика всех выявленных случаев, а затем проводится сравнение с данными общепопуляционного регистра ВПР на территории Самарской области и данными Европейского регистра EURAP. Неожиданным является выявление дефектов регистрации ВПР в общепопуляционном регистре, что подчеркивает более достоверные данные когортных исследований. Сравнительный анализ показал, что в целом риск ВПР плода у женщин с эпилепсией не превышает общепопуляционные показатели и сопоставим с данными Европейского регистра. Поиск возможных предикторов ВПР плода показал статистическую значимость влияния только вальпроевой кислоты.

Восьмая глава является логическим продолжением предыдущей, так как в ней рассмотрена роль вариантов генов цикла превращений фолиевой кислоты у матери в качестве фактора риска ВПР у плода. Проведенный поиск показал, что варианты отдельных генов не являются прогностическим фактором, в том числе и в подгруппе женщин, принимающих вальпроевую кислоту. Несмотря на получение отрицательного результата при поиске отдельных ассоциаций автором предпринята попытка оценки комплекса

генетических взаимодействий, которая показала значимость определенной комбинации вариантов нескольких генов в прогнозировании ВПР плода, что может явиться реальным клиническим инструментом.

В обсуждении диссертант обобщает полученные результаты и проводит сравнение их с литературными данными, делая основное заключение, что комплексный подход с учетом многофакторного влияния позволяет обеспечить не только стабильное течение эпилепсии в гравидарный период, но и обеспечить благоприятный исход беременности для матери и ребенка.

Выводы и практические рекомендации основаны на материалах исследования, проведенного лично автором. Они вытекают из поставленных задач и, несомненно, имеют научно-практическое значение.

По теме диссертации опубликовано 50 печатных работ в отечественных и зарубежных изданиях, из них 29 статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, получено 2 патента на полезную модель, свидетельства о регистрации программы для ЭВМ и базы данных.

Принципиальных замечаний к работе нет. Оценивая положительно диссертационное исследование, хотелось бы получить ответ на вопросы:

1. В положениях, выносимых на защиту: в разделе протективных факторов указана в частности вальпроевая кислота, при этом она не рекомендована к приему беременным женщинам, дайте комментарий этому фактору и есть альтернативный препарат вальпроатам?
2. В положениях, выносимых на защиту указано, что отрицательное действие на интеллектуальное развитие ребенка может оказывать общий IQ матери равный или ниже 113 баллов, прием препаратов вальпроевой кислоты, а также возраст матери на момент беременности старше 32 лет. Надо ли всех беременных женщин с эпилепсией тестировать на IQ и если он ниже 113 и беременная старше 32 лет, объяснять ей, что у ребенка может быть снижено интеллектуальное развитие?
3. В Главе 4 в Результатах многомерного анализа факторов, влияющих на течение эпилепсии в период беременности в отдельную подгруппу «узел

15» выделились наблюдения женщин, лечившихся вальпроевой кислотой, а в «узел 16» попали все остальные схемы терапии, включая безлекарственный фон. У пациенток, получавших вальпроевую кислоту, ухудшение в период беременности возникло только в 3/37 (8,1%) наблюдениях, что было в 2,8 раза реже, чем на остальных схемах лечения и без терапии – 36/157 (22,9%). Получается, что лучше с позиции эффективности и профилактики ухудшения беременным надо принимать вальпроаты?

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат написан и оформлен согласно требованиям ВАК РФ, полностью соответствует тексту диссертации и полностью отражает ее основные положения и выводы.

Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа Якуниной Альбины Викторовны на тему: «Эпилепсия и беременность: клинико-диагностические аспекты, прогноз рождения здорового ребенка», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение крупной научной проблемы современной неврологии по оптимизации тактики лечения эпилепсии в период беременности и разработке стратегии профилактики нарушений физического и интеллектуального развития ребенка от матери, больной эпилепсией.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Якуниной Альбины Викторовны полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением

Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. постановления Правительства РФ от 25.01.2024 № 62), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Якунина Альбина Викторовна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор
кафедры неврологии, нейрохирургии и
медицинской генетики лечебного факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России

 С.Г. Бурд

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1
Телефон: +7(495) 434-14-22
e-mail: rsmu@rsmu.ru

Подпись заверяю

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО РГМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

к.м.н., доцент

09.09.2024г.





О.М. Демина



01.10.2024

