

|  |                  |
|--|------------------|
| 11   | № 1230/02-23-128 |
| листа  | 01 10 20 241     |
| Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации |                  |
| Тел./факс: +7(846) 374-10-03   |                  |

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой неврологии и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Масловой Натальи Николаевны на диссертационную работу Якуниной Альбины Викторовны на тему: «Эпилепсия и беременность: клинико-диагностические аспекты, прогноз рождения здорового ребенка», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология**

### **1. Актуальность выполненного исследования**

Диссертационная работа Якуниной Альбины Викторовны посвящена проблеме деторождения у женщин, страдающих эпилепсией, которая в течение последних десятилетий не теряет своей актуальности. Это обусловлено не только высокой распространенностью эпилепсии в популяции (до 1%), но и современными возможностями терапии, позволяющей в подавляющей части случаев добиться хорошего результата. Достижение компенсации течения эпилепсии позволяет большинству женщин иметь детей. Однако необходимость длительного приема противосудорожных препаратов остро поднимает проблему их потенциально неблагоприятного воздействия на развивающийся плод. Уже более полувека исследуются врожденные пороки развития у плода в связи с приемом противосудорожных средств матерью. Десятки лет потребовались на доказательство тератогенного эффекта и введение ограничительного диапазона применения вальпроевой кислоты - высокоэффективного противосудорожного препарата с широким спектром действия. С целью мониторинга тератогенного воздействия

противоэпилептических препаратов с 90-х годов были созданы региональные и международные регистры беременности при эпилепсии. Несмотря на значительные международные усилия, о базовой частоте пороков развития на фоне экспозиции отдельными антиконвульсантами говорить рано ввиду недостаточного количества наблюдений. В российской популяции данные по этой проблеме единичны, а сбор информации в Российский регистр беременности и эпилепсии начал проводиться лишь в течение последних 5 лет, и результаты еще не опубликованы.

Последние исследования демонстрируют особенности постнатального когнитивного развития детей от матерей с эпилепсией, включая характеристики речевого, интеллектуального развития, поведенческие нарушения. Проблема когнитивных расстройств у потомства матерей с эпилепсией многогранна и предполагает оценку не только нейротоксичности противоэпилептических препаратов, но и поиск других материнских, отцовских, социальных, педагогических факторов, влияющих на когнитивное развитие ребенка.

Таким образом, диссертационная работа А.В.Якуниной, посвященная комплексной оценке течения эпилепсии в прегравидарный и гравидарный периоды, тактики родоразрешения, исходов беременности, физических и интеллектуальных показателей рожденных детей, целью которой является оптимизация тактики лечения эпилепсии в период беременности и разработка стратегии профилактики нарушений физического и когнитивного развития ребенка, обладает несомненной актуальностью и научно-практической значимостью.

## **2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность**

Тема исследования и поставленные А.В. Якуниной цель и задачи соответствуют паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология.



Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным количеством клинического материала. Проанализировано 718 случаев беременности у 536 женщин, тестирование уровня интеллекта проведено в 69 парах «мать – ребенок», молекулярно-генетическое исследование 5 генов фолатного цикла проведено у 61 женщины. Были использованы современные статистические методы обработки, включая многофакторный метод анализа, позволивший построить прогностические алгоритмы. Научная новизна состоит в том, что автором комплексно оценено течение эпилепсии у женщины на этапе планирования и реализации беременности, выявлены предикторы благоприятного и неблагоприятного течения эпилепсии в гравидарный период, факторы, влияющие на способ родоразрешения, включая ятрогенные. Автором подробно изучен аспект врожденных пороков развития у детей от женщин с эпилепсией, определена частота, структура, факторы риска, проведен анализ с использованием однотипной методологии в сравнении с региональными общепопуляционными данными и результатами Европейского регистра беременности и эпилепсии. Подтверждено, что вальпроевая кислота может оказывать неблагоприятное тератогенное воздействие на плод. Кроме того, выявлено, что предрасполагающим к возникновению аномалий развития плода фактором могут служить определенные генетические особенности матери. При выявлении носительства определенного гаплотипа генов, детерминирующих обмен фолиевой кислоты, женщина может быть отнесена в группу риска по врожденным порокам развития у плода и нуждается в проведении дополнительных профилактических мероприятий. Автором продемонстрировано, что коэффициент интеллекта детей от женщин с эпилепсией находится в пределах общепопуляционных значений и зависит от сложного характера взаимодействий ряда внешних факторов, включая возраст и коэффициент интеллекта матери, и в ряде случаев – внутриутробным воздействием вальпроевой кислоты. Соискателем



предложен персонафицированный подход к ведению эпилепсии в период беременности с использованием многофакторного алгоритма.

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

В представленной работе проведен тщательный многосторонний анализ фактического материала с использованием методов описательной статистики, с помощью метода «Деревья классификаций» построен многофакторный алгоритм прогнозирования течения эпилепсии в период беременности у матери, возникновения врожденных пороков развития и уровня общего интеллекта у ребенка. Результаты представленного исследования убедительно показывают необходимость оценки выявленных факторов риска.

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы А.В. Якуниной обоснованы, так как базируются на результатах исследования, проведенных с применением современных высокотехнологичных методов, сформулированы четко и являются убедительными. Выводы полностью соответствуют поставленным цели и задачам исследования. Представленные практические рекомендации емкие и имеют высокую значимость для клинической практики.

Теоретической основой работы А.В. Якуниной являются современные фундаментальные труды, дополненные собственными результатами. Объем исследований и адекватная статистическая обработка полученных данных с использованием актуальных методов статистического анализа позволили получить автору достоверные результаты, которые существенно расширяют представление о комплексном подходе к ведению эпилепсии в период подготовки к беременности, гравидарный, родовой и послеродовой периоды для реализации благополучного деторождения.

#### **4. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования**

К основным достоинствам работы А.В. Якуниной можно отнести ее практическую значимость, так как выявленные прогностические критерии течения эпилепсии в период беременности, факторы риска нарушений физического и интеллектуального развития позволяют выработать индивидуальный алгоритм ведения женщины на этапе подготовки и в период беременности. Методики, использованные автором, включая молекулярно-генетическое тестирование, являются доступными для клинической практики, что делает результаты диссертационного исследования абсолютно применимыми в практической работе. Следует отметить, что данные, полученные в работе, обогащают наше представление о состоянии проблемы беременности при эпилепсии в российской популяции, так как подобных отечественных работ такого объема не проводилось.

Результаты диссертационного исследования показали, что комплексный подход, тесное взаимодействие специалистов неврологов и акушеров-гинекологов позволяют в полной мере и благополучно реализовать детородный потенциал практически каждой женщины, страдающей эпилепсией.

Предложенные А.В. Якуниной выводы и практические рекомендации внедрены в клиническую практику и учебный процесс, что внесло значительный вклад в оптимизацию тактики ведения эпилепсии в период беременности с целью благополучного деторождения.

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 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.

### 5. Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу, изложена на 242 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Общая характеристика собственных наблюдений и методы исследования», 6 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения, библиографического указателя, включающего 117 отечественных и 236 зарубежных авторов. Работа проиллюстрирована 44 таблицами и 16 рисунками.

Анализ диссертации по главам.

Введение написано в соответствии с требованиями к диссертационной работе. Автором доступно и четко изложены основные положения по проблеме. Цель исследования имеет четкую формулировку. Задачи и основные положения, выносимые на защиту, сформулированы грамотно, лаконично и последовательно, полностью раскрывают пути достижения поставленной цели.

В первой главе подробно изложено современное состояние проблемы по данным литературных источников. Представленный материал свидетельствует о высокой компетенции и информированности автора по проблеме диссертационного исследования. Автор ссылается на литературные источники последнего десятилетия, достаточное место занимают материалы последних 2-3 лет. Глава написана современным языком с акцентом на значимую информацию по проблеме исследования. Достаточное место уделено эпидемиологическим аспектам, описанию течения эпилепсии в период беременности, родов и послеродовом периоде. Подробно представлена информация о проблеме врожденных пороков развития и интеллектуальному развитию детей, рожденных от женщин, больных эпилепсией. Описанная роль нарушений обмена фолевой кислоты у матери



в формировании врожденных пороков развития у детей обосновывает необходимость дальнейшего изучения этого аспекта.

Во второй главе автор описывает дизайн исследования, приводит критерии включения и не включения, дает характеристику пациенток, включенных в исследование. Автором подробно описываются примененные методы исследования, включая высокотехнологичный молекулярно-генетический метод. В данной главе представлены также методы статистической обработки результатов, которые являются вполне корректными.

В третьей главе отводится место характеристике течения эпилепсии на этапе планирования беременности. Автором подробно описаны анамнестические данные заболевания, течение эпилепсии к моменту возникновения беременности, мероприятия по планированию беременности. Сравнение протекания различных форм эпилепсии позволило говорить о генерализованной эпилепсии, как более благоприятной форме, чем фокальная. Наблюдения автора показали, что увеличение частоты достижения ремиссии эпилепсии достигается увеличением лекарственной нагрузки на женщину. Тщательно изучен и представлен аспект использования противосудорожных препаратов, на фоне приема которых возникла беременность.

Четвертая глава раскрывает особенности течения эпилепсии в период беременности. Скрупулезно рассматривается связь частоты эпилептических приступов и типа течения эпилепсии, на фоне которых возникла беременность, а также проводимой терапии с течением эпилепсии в гравидарный период. После выявления таких отдельных значимых факторов как форма эпилепсии, наличие ремиссии приступов до беременности, тип лечения проведен многофакторный анализ. Комплексный подход позволил увидеть не только дополнительные значимые критерии такие, как возраст беременной, но и создать многоуровневый алгоритм прогноза течения заболевания с учетом совокупности переменных. Автором подробно



проанализированы случаи дебюта эпилепсии в связи с беременностью. Приведенное клиническое наблюдение продемонстрировало преобладание фокальных форм эпилепсии и сложности при диагностике причины приступов в период беременности.

Пятая глава объединяет данные о натальном периоде и случаях возникновения эпилепсии в постнатальный период у рожденных детей. Автором выявлен ряд причин, приводящих к высокой частоте кесарева сечения у больных эпилепсией беременных, преодоление которых далее предложено в практических рекомендациях. Характеристика новорожденных показала в целом благоприятные результаты. Дальнейшее наблюдение рожденных детей позволило выявить случаи дебюта эпилепсии у них с частотой, превышающей общепопуляционный риск.

В шестой главе представлены результаты тестирования коэффициента интеллекта детей, рожденных матерями с эпилепсией. Автор представляет данные, свидетельствующие о весьма высоком уровне IQ в детской группе, параллельно приводятся материнские данные тестирования. После однофакторного анализа, выявившего ряд факторов риска, проведен многофакторный анализ, позволивший выявить новые и структурировать их. Таким образом, уровень общего IQ матери и ее возраст на момент беременности оказались доминирующими факторами риска снижения общего IQ ребенка, а внутриутробная экспозиция вальпроевой кислотой играла второстепенную роль.

В седьмой главе оцениваются случаи врожденных пороков развития (ВПР) у детей от матерей с эпилепсией и проводится сравнительный анализ с общепопуляционным региональным регистром и Европейским регистром беременных с эпилепсией. Автором структурированы и подробно изложены все зарегистрированные случаи ВПР плода. Выявлено, что риск ВПР у плода исследованной когорты женщин не отличается от общепопуляционных региональных показателей и сопоставим с европейскими данными.



Тщательный поиск предикторов аномалий развития показал значимую роль только внутриутробной экспозиции вальпроевой кислотой.

Восьмая глава посвящена оценке роли однонуклеотидных вариантов генов фолатного цикла у женщин с эпилепсией в формировании врожденных пороков развития у плода. Анализ результатов молекулярно-генетического тестирования подчеркнул мультифакторную природу врожденных пороков развития у плода, в которой генетическим факторам отведена только определенная роль. Автором показано, что определенная комбинация вариантов нескольких генов (гаплотип) матери может быть рассмотрена как протективный либо неблагоприятный фактор в плане прогноза возникновения аномалий у ребенка.

В заключении подведены итоги полученных результатов, сделан акцент на наиболее важные стороны полученного фактического материала, сопоставлены результаты собственных исследований с результатами исследований других авторов. Итоги выполненной диссертационной работы и рекомендации основаны на представленных материалах, проведены лично автором. Они вытекают из поставленных цели и задач и имеют важное научно-практическое значение.

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

Принципиальных замечаний к работе нет.

В ходе работы возникли вопросы к диссертанту:

1. В диссертации нет данных об оценке суточной дозы противосудорожных препаратов, принимаемых матерью, с риском возникновения врожденных пороков развития плода. Проводилась ли вами данное сопоставление?
2. Несмотря на отсутствие статистической значимости в различных данных о рисках врожденных пороков развития у плода, в вашем



исследовании они оказались в 1,2 раза ниже, чем в Европейском регистре беременных с эпилепсией EURAP. На ваш взгляд, имеет ли это какое-то объяснение?

Вопросы имеют уточняющий характер и не влияют на положительную оценку работы.

#### **6. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат соответствует основным положениям диссертации и ее содержанию, оформление отвечает требованиям ВАК РФ. Библиографический указатель составлен в соответствии с нормативными требованиями.


#### **7. Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»**

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, представляет собой законченную научно-квалификационную работу, 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**  
заведующий кафедрой  
неврологии и нейрохирургии  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Смоленский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор  Маслова Наталья Николаевна

Адрес: 214019, Россия, ЦФО, Смоленская область, г. Смоленск,  
улица Крупской, д.28  
Телефон: +7 (4812) 55-02-75  
Официальный сайт: [http //smolgmu.ru](http://smolgmu.ru)  
e-mail: [adm@smolgmu.ru](mailto:adm@smolgmu.ru)

Вышепредставленные данные подтверждаю и  
согласна на обработку персональных данных:

 Н.Н. Маслова

Подпись заведующей кафедрой неврологии и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Масловой Н.Н. ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь совета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

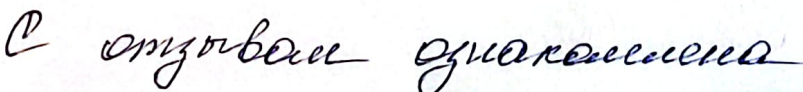
кандидат медицинских наук, доцент  В.С. Петров

214019, Россия, Смоленская обл. г. Смоленск, улица Крупской, дом 28

Телефон: +7 (4812) 55-02-75



20.09.2024г.

 09.10.2024