

12	№ 1230/21-23-129
лист	03 10 2021
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации	
Тел./Факс: (846) 374-10-03	

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, доцента Жидковой Ирины Александровны
о диссертационной работе Якуниной Альбины Викторовны
«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 проблемы

Эпилепсия одно из наиболее часто встречающихся неврологических расстройств, как у взрослых, так и у детей, она занимает 3-е место среди неврологических заболеваний и является важной междисциплинарной проблемой. Распространенность эпилепсии в общей популяции высока: 4-10 человек на 1000 населения. Более 25-40 % больных эпилепсией составляют женщины детородного возраста. И если раньше эпилепсия считалась неизлечимым недугом, то в последние десятилетия, благодаря прогрессу в эпилептологии и фармакологии, эпилепсия стала курабельным заболеванием. И все большее количество женщин, страдающих эпилепсией, стремятся создать семью и желают иметь детей. Эпилепсия и беременность – огромная часть проблемы женской эпилепсии. Принципиальным является положение: больная эпилепсией женщина может иметь детей. Исключение составляют женщины с тяжелым течением эпилепсии и психическими расстройствами. В связи с несомненной актуальностью данной проблемы, вопросы репродукции при эпилепсии привлекают внимание исследователей всего мира. Распространенность эпилепсии среди беременных составляет 0,3-0,7%. Потенциал благополучного деторождения у женщин с эпилепсией реализуется благодаря современным возможностям компенсации течения заболевания. В последние десятилетия появились новейшие противоэпилептические препараты (ПЭП), позволяющие добиться ремиссии эпилепсии до наступления беременности.

Начиная с конца 90-х годов, в мире сформирован ряд крупнейших национальных и международных регистров наблюдений за беременными с эпилепсией. Основная цель регистров – проведение мониторинга течения беременностей и их исходов,

частоты врожденных пороков развития плода, причинно-следственных связей их происхождения, а также возможность обмена опытом и информацией. С 2017г под эгидой Российской противоэпилептической Лиги (РПЭЛ) успешно работает Российский регистр эпилепсии и беременности, координатором которого является диссертантка. Возможность использования эффективных ПЭП с достижением компенсации заболевания позволяет большинству женщин с эпилепсией реализовать свой детородный потенциал. Российский регистр беременности и эпилепсии – это российское национальное проспективно-ретроспективное обсервационное исследование, включающее беременных женщин с эпилепсией, а также женщин, принимающих ПЭП по другим показаниям. Кроме основной цели – оценки риска возникновения врожденных пороков развития плода – проводится изучение структуры и факторов риска их развития, а также выработка организационных подходов к ведению беременных с эпилепсией.

Исследования течения беременности при эпилепсии в Российской популяции немногочисленны и охватывают небольшие группы женщин. Оценка физического и когнитивного развития детей от матерей с эпилепсией в России проводилась в единичных исследованиях. В этой связи чрезвычайно актуальны дальнейшие исследования проблемы беременности при эпилепсии, включающие большие когорты женщин, для комплексной оценки течения заболевания в период беременности и ее исходов, физического и когнитивного постнатального развития детей, с созданием модели благоприятной реализации деторождения, чему и посвящена данная работа.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность.

Впервые изучена структура, особенности 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.

Впервые 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.

Впервые 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.

Достоверность исследования подтверждается достаточным объемом клинического материала, наличием репрезентативной выборки, информативными методами исследования, тщательно проведенной статистической обработкой результатов.

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

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе А.В. Якуниной, как и их достоверность, определяется многофакторным анализом и обобщением достаточного количества современных научных работ отечественных и зарубежных исследователей по изучаемой проблеме, представительностью и корректностью сбора информации, соответствующим цели и задачам дизайном исследования, адекватным подбором методов статистического анализа. Высокий

методический уровень исследования позволяет считать итоги диссертационной работы Якуниной Альбины Викторовны аргументированными и достоверными.

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

Результаты исследования способствуют оптимизации исходов беременностей у женщин с эпилепсией, проведению беременности без эпилептических приступов и осложнений, ведению родов через естественные родовые пути у большинства пациенток, улучшению качества жизни беременных женщин с эпилепсией, позволяют разработать персонализированный подход к ведению беременных с эпилепсией. В диссертационной работе продемонстрированы возможности оценки таких материнских факторов риска врожденных аномалий у плода, как комбинация определенных однонуклеотидных вариантов генов, детерминирующих метаболический каскад фолиевой кислоты. Дифференцированный подход к оценке возможных факторов риска возникновения врожденных пороков развития и интеллектуального снижения у ребенка позволяет еще в прегравидарном периоде устранить модифицируемые факторы 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.

акушерских подразделений, а также в учебном процессе на кафедрах неврологии медицинских ВУЗов.

Оценка содержания диссертации

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 232 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, шести глав собственных наблюдений и исследований, 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 раскрывается актуальность проблемы, формулируются цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту. Цель четко сформулирована, для ее достижения поставлено 8 задач. Положения, выносимые на защиту, призваны полностью раскрыть тему диссертации. Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология.

Глава 1. Обзор литературы.

Литобзор изложен на 40 страницах машинописного текста грамотным русским языком. Представлены литературные данные отечественных и зарубежных исследователей более чем за 30-летний период, посвященные проблеме изучения особенностей течения эпилепсии у беременных, тактике ведения, исходов беременностей у женщин с эпилепсией, оценке состояния новорожденных и интеллектуального развития детей, рожденных женщинами с эпилепсией. Рассмотрены вопросы эпидемиологии, представлена структура международных регистров эпилепсии и беременности, в том числе Российского регистра эпилепсии и беременности. Проведен подробный анализ многолетней работы регистров, выявлены факторы риска неблагоприятного течения беременности и ее исходов, проведена оценка тератогенного эффекта противоэпилептических препаратов, освещена роль нарушений обмена фолиевой кислоты в формировании врожденных пороков развития, изложены

превентивные мероприятия для минимизации неблагоприятных исходов. Отдельно проанализировано интеллектуальное развитие детей, рожденных матерями с эпилепсией. В отечественной литературе отсутствуют данные о больших когортных исследованиях, проводимых среди беременных женщин с эпилепсией. Нерешенные вопросы, посвященные данной проблеме, побудили автора к выбору темы настоящего исследования.

Глава 2. Материал и методы исследования.

Во второй главе подробно описаны методы исследования, представлен дизайн исследования. Всего исследовано 718 случаев беременности у 536 женщин, наблюдавшихся в Самарском областном противоэпилептическом центре на базе ГБУЗ Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина в период с 2012 по 2020 гг. Работа является наблюдательным проспективно-ретроспективным исследованием течения беременности, родов и послеродового периода у женщин, больных эпилепсией. В диссертации использовались следующие методы исследования: клинические, нейрофизиологические, нейровизуализационные, нейропсихологические, молекулярно-генетические, современные методы статистической обработки результатов исследования.

Глава 3. Течение эпилепсии у пациенток в прегравидарном периоде.

В главе 3 дана клиническая характеристика исследуемых групп женщин с генерализованной и фокальной формами эпилепсии, эпидемиологические аспекты; проведен подробный анализ течения эпилепсии в прегравидарном периоде. Было показано, что компенсированное течение эпилепсии с ремиссией или редкими судорожными приступами на момент наступления беременности отмечено у 80,8% женщин. Проанализирована противоэпилептическая терапия у женщин Самарской области до наступления беременности в диапазоне более 30 лет наблюдения. За последние годы отмечена тенденция к значительному снижению доли вальпроевой кислоты у женщин детородного возраста и росту удельного веса более безопасных ПЭП – леветирацетама и ламотриджина, что

отражает международную тенденцию. И если в 2001 г. доминирующим ПЭП был фенobarбитал, то к 2016 г. не было зарегистрировано ни одной беременности на этом препарате. Вальпроевая кислота, которая активно использовалась в течение более чем тридцатилетнего периода, в последние 4 -5 лет постепенно замещается леветирацетамом и др. ПЭП нового поколения.

Глава 4. Особенности течения эпилепсии в период беременности.

С помощью многофакторного анализа с использованием метода «Деревья классификаций» был построен алгоритм течения эпилепсии в период беременности. Базовым критерием прогноза стал возраст женщины на момент возникновения беременности. Прогнозируя течение эпилепсии в период беременности, можно основываться на возрасте беременной, критической точкой которого является 30 лет. В группе беременных моложе 30 лет протективными факторами благоприятного течения беременности являются достижение ремиссии в прегравидарный период от 1 года, генерализованная форма эпилепсии и противоэпилептическая терапия с использованием вальпроевой кислоты в режиме монотерапии. В возрастной группе беременных старше 30 лет 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 противоэпилептической терапии – монотерапия вальпроевой кислотой или карбамазепином, а также безлекарственный фон возникновения беременности.

Глава 5. Роды, течение эпилепсии у женщин в послеродовом периоде.

Характеристика новорожденных. Возникновение эпилепсии у детей.

Было отмечено, что немодифицируемым фактором риска оперативного родоразрешения может являться форма эпилепсии. Так, при генерализованной эпилепсии количество самопроизвольных родов было статистически значимо

выше, чем при фокальной эпилепсии: 128/247 (51,8%) и 153/457 (33,5%) случаев соответственно ($p < 0,001$). Таким образом, благоприятное течение эпилепсии до беременности, которое более характерно для ГЭ, стабильный тип течения заболевания в период беременности являются важными прогностическими факторами выбора способа родоразрешения.

Прослежен многолетний катамнез детей. Из 713 детей указания на возникшие эпилептические приступы в различном возрасте получены в 21 случае (3,0%).

Глава 6. Интеллектуальное развитие детей от матерей, больных эпилепсией.

Проведен многофакторный анализ с помощью метода «Деревья классификаций», который показал, что доминирующим фактором, влияющим на IQ ребенка, является общий IQ матери, а далее – её возраст на момент наступления беременности. Так, 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. Таким образом, в случае использования женщиной к моменту наступления беременности вальпроевой кислоты необходимо оценивать ее коэффициент интеллекта и возраст для прогнозирования постнатального когнитивного потенциала ребенка. Было показано, что отрицательную роль на IQ детей оказывало семейное положение женщины: у детей одиноких матерей показатели были ниже, чем у воспитывающихся в полных семьях ($p < 0,001$).

Глава 7. Врожденные пороки развития у детей от матерей, больных эпилепсией.

В данной главе проведена сравнительная характеристика врожденных пороков развития (ВПР) плода у женщин с эпилепсией Самарской области с

Европейским регистром беременности и эпилепсии (EURAP) и общепопуляционным регистром ВПР Самарской области. Общая частота ВПР в РФ за 2011-2020 гг. составляет 2,7% с колебаниями между регионами от 0,8% в Кабардино-Балкарии до 4,2% в Красноярском крае. В Самарской области за этот период частота ВПР составила 3,1%. Следует отметить, что риск ВПР плода в группе женщин с эпилепсией не имел статистически значимых различий с общепопуляционным риском ВПР в Самарском регионе – 3,2% против 3,1%. Частота ВПР плода у женщин с эпилепсией Самарской области сопоставимы в подгруппах монотерапии и политерапии с данными EURAP.

С целью оптимизации прогноза исхода беременности были оценены материнские факторы, которые могли влиять на возникновение ВПР плода. Не было выявлено статистически значимой разницы в частоте ВПР плода у жительниц городов и сельской местности, пациенток с генерализованной и фокальной эпилепсией. Установлено статистически значимое влияние на IQ детей генерализованной формы эпилепсии матери, при которой детские показатели были ниже ($p < 0,001$). Минимальный риск ВПР зарегистрирован при отсутствии лечения в период беременности, максимальный – при использовании политерапии. Риски возникновения ВПР плода составили 6,6% на фоне приема ВК и 4,9% на фоне приема КБЗ. Структура ВПР плода у женщин с эпилепсией Самарской области соответствует как данным по РФ, так и данным EURAP. Ведущее место занимают ВПР сердечно-сосудистой системы, реже встречаются ВПР мочеполовой системы и врожденные аномалии и деформации костно-мышечной системы. Не выявлено статистически значимой разницы в частоте ВПР в зависимости от приема фолиевой кислоты.

Глава 8. Исследование роли однонуклеотидных вариантов генов фолатного цикла в формировании врожденных пороков развития плода у женщин с эпилепсией.

Один из самых мало изученных аспектов проблемы – молекулярно-генетическое исследование, которое было проведено в данной работе.

Исследование ассоциации однонуклеотидных вариантов генов *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* и *SLC19A1* у женщин с эпилепсией, принимавших препараты вальпроевой кислоты во время беременности, с риском врожденных пороков развития 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.

Выявлена статистически значимая ассоциация между носительством определённой гаплогруппы у матери и формированием врождённых пороков развития у плода.

Глава 9. Заключение.

Девятая глава посвящена обсуждению полученных результатов, их интерпретации, сравнению с данными литературы. Подведен итог проведенного исследования и обобщены все положения диссертационной работы.

Выводы диссертационной работы четко сформулированы. Они вытекают непосредственно из поставленных задач, полностью отражают результаты собственных исследований автора. В практических рекомендациях отражено применение полученных результатов в клинической работе. Основные научные положения и выводы диссертации подтверждены достаточным фактическим материалом.

Диссертация написана грамотным литературным языком, хорошо иллюстрирована. Клинические примеры наглядно отражают декларируемые тезисы. Принципиальных замечаний нет. 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.

Оценивая положительно диссертационное исследование, хотелось бы получить ответы на вопросы:

Вопрос 1. В каких случаях проводилась инвазивная диагностика врожденных пороков развития плода – исследование амниотической жидкости на специфический белок – альфа-фетопротеин ?

Вопрос 2. Какие были показания для проведения МРТ беременным с эпилепсией? Каковы показания для проведения МРТ плода?

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, диссертация Якуниной Альбины Викторовны «Эпилепсия и беременность: клинко-диагностические аспекты, прогноз рождения здорового ребенка», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: «3.1.24. Неврология», является законченной научной квалификационной работой. Она содержит новое решение актуальной научно-практической проблемы – оптимизацию лечения эпилепсии и ведения женщин с эпилепсией во время беременности, улучшение исходов беременности: рождения здоровых детей.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Якуниной Альбины Викторовны на тему: «Эпилепсия и беременность: клинко-

диагностические аспекты, прогноз рождения здорового ребенка» 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:

профессор кафедры неврологии лечебного факультета Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации,

Доктор медицинских наук, доцент  Жидкова Ирина Александровна

Адрес: 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская дом 4

Телефон: +7 (495) 609-67-00

Email: mail@msmsu.ru

Подпись д.м.н. Жидковой И.А. заверяю.

Ученый секретарь федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

д.м.н. профессор

 Васюк Юрий Александрович.

25.09.2024

 ознакомлена

03.10.2024

