

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Доброхотовой Юлии Эдуардовны на диссертацию Рязанцевой Елены Валерьевны на тему: «Беременность и эпилепсия: акушерские и перинатальные исходы, их связь с иммунологической реактивностью», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

На сегодняшний день эпилепсия – это наиболее часто встречающееся неврологическое заболевание с прогрессирующим течением при отсутствии адекватного лечения. Среди больных эпилепсией – до 40% женщин репродуктивного возраста. Эти цифры указывают на трансформацию проблемы из сугубо медицинской в социальную, а также с очевидностью свидетельствуют об отсутствии ощутимого прогресса в ее решении. Концепция единой нейроиммунно-эндокринной системы регуляции физиологических функций, предложенная профессором Полетаевым А.Б. в 2002г, дает возможность качественно по-иному взглянуть на вопросы диагностики, профилактики, и, возможно, лечения многих заболеваний нервной системы. Исследования последних лет в области нейробиологии не исключают, что эпилепсия является следствием воспалительного процесса в ЦНС, который приводит к индукции и прогрессированию судорожного синдрома.

Современные представления о возможной связи между развитием нейропатологии и аномальной продукцией «антимозговых» антител берут начало от работ Василия Кондратьевича Хорошко (Московский Университет, 1912 г.), кто первым предположил, что «нейротоксины» (избыточно продуцируемые нейротропные аутоантитела) могут быть прямыми участниками патогенеза нервных заболеваний. Принимая во внимание вышесказанное, оправдан анализ особенностей функционирования системы нейроспецифичных белков (НСБ) как маркера изменений, происходящих в условиях гестационной перестройки у беременных с эпилепсией. Также особая роль в антенатальной за-

щите плода отводится состоянию неспецифической резистентности организма, важнейшим фактором которой является система интерферона. Считается, что нормализация интерферонового статуса связана с процессами выздоровления, а при хронических заболеваниях указывает на развитие ремиссии и свидетельствует об эффективности лечения.

Несмотря на развитие фармакологии, проблема фармакорезистентности при лечении эпилепсии не теряет своей актуальности. В клинической практике при неэффективности двух противоэпилептических препаратов должен рассматриваться вопрос о применении других методов лечения эпилепсии. Также парадоксально, но зарубежные авторы (Chen et al, 2007; Deckers et al, 2003) показывают, что наращивание ПЭТ может привести к увеличению приступов. Исследования последних лет (Громов С.А., 2003; Липатова Л.В., 2014; Antozzi S., 2011) свидетельствуют об успешном применении в лечении психоневрологических заболеваний, включая эпилепсию, иммунокорректирующих препаратов, однако данные об использовании иммунокорректирующей терапии у беременных с эпилепсией отсутствуют.

Необходимо понимать, что беременность и эпилепсия – это другой аспект проблемы, когда за относительно короткий период времени перед нами стоит задача не столько достижение ремиссии заболевания, а избежание его декомпенсации на фоне применения минимальной дозы ПЭП, и, конечно же, рождение здорового ребенка.

В связи с этим, выбор темы диссертации Рязанцевой Елены Валерьевны обусловлен чрезвычайной важностью данной проблемы в настоящее время.

Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Рязанцевой Елены Валерьевны, обусловлена адекватной программой и современными методами исследования, объемом исследований, обеспечивающим статистически значимыми положения, заключения и выводы. Обследованы

101 беременная с криптогенной эпилепсией и 28 беременных реконвалесцентов по эпилепсии, наблюдавшихся и родоразрешенных в клинических подразделениях при ГБУЗ МО МОНИИАГ. Проведена оценка раннего неонатального периода 130 новорожденных.

Автором подробно изучены данные акушерского, экстрагенитального анамнезов, течение эпилепсии во время беременности, проведен анализ клинических наблюдений и результатов лабораторных и инструментальных методов исследований, произведена оценка риска развития акушерских и перинатальных осложнений.

Все исследования автора научно обоснованы. Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием операционной системы Windows, программ Microsoft Word и Excel, методами непараметрической статистики при помощи пакета оригинальных программ. Это позволило автору получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы.

Научная новизна исследования

Научная новизна диссертационной работы заключается в выявлении особенностей течения основного заболевания и ведения беременности у женщин с эпилепсией в зависимости от иммунологической реактивности. Впервые у беременных с эпилепсией проведено исследование иммунологической реактивности путем определения особенностей продукции антител к нейроспецифическим белкам, интерферонам, показателей гуморального иммунитета и цитокинов. Проведена оценка влияния иммунологической реактивности на эффективность фармакотерапии у беременных с эпилепсией. Предложен новый алгоритм наблюдения за беременными с эпилепсией с учетом особенностей иммунологической реактивности.

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики

Результаты диссертационной работы Рязанцевой Елены Валерьевны имеют значение для решения актуальных проблем в акушерстве, неврологии и

неонатологии. Работа выполнена на современном уровне и ее следует расценивать как серьезный вклад в науку и практику.

Сформулированные рекомендации изложены четко и помогут практикующему врачу придерживаться алгоритма ведения беременности у пациенток с криптогенной эпилепсией, определять группы риска по развитию акушерских и перинатальных осложнений, и своевременно их корректировать.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста. План построения диссертации традиционный: введение, 4 главы, выводы, практические рекомендации, список литературы. В работе включены таблицы и наглядный иллюстративный материал. Литературный обзор составлен на основании изучения 199 источников. Обзор литературы соответствует теме диссертации, включает эпидемиологические аспекты, исторический обзор и подробный анализ результатов последних публикаций.

Автор описывает состояние проблемы на сегодняшний момент. Достаточно подробно, освещает вопросы о взаимном влиянии эпилепсии и беременности, показывает современный взгляд на проблему эпилепсии, анализирует литературные данные о частоте осложнений беременности у данного контингента женщин. Также оценивается роль иммунологических маркеров нарушения мозгового кровообращения – антител к нейроспецифическим белкам на различные процессы гестационного периода и на плод. Представленные литературные сведения являются свидетельством широкого кругозора автора в изучаемой теме.

Подробный анализ зарубежной и отечественной литературы позволил диссертанту обосновать цели и задачи исследования. Основная цель исследования – улучшение акушерских и перинатальных исходов у беременных с эпилепсией путем разработки новых подходов к прогнозированию, диагностике и лечению осложнений гестационного периода с учетом иммунологической реактивности. Пять задач соответствуют выбранной цели исследования. Научная новизна и практическая значимость не вызывает сомнений.

Во 2 главе изложен клинический материал и методы исследования. Объем исследования, безусловно, уникален, несмотря на относительно небольшое количество пациенток. Всего под наблюдением находилось 101 беременная с криптогенной эпилепсией и 28 беременных – рекогвалесценток по эпилепсии. В исследование были включены все пациентки, родоразрешенные в МОНИАГ, в связи с чем, из работы не исключены даже неудачные результаты.

В 3 главе подробно изучены вопросы взаимовлияния беременности и эпилепсии, характер противосудорожной терапии, динамика приступов по триместрам; течение родов и методы обезболивания. Необходимо отметить, что беременные 2 группы правомерно были отнесены к группе максимально высокого риска в связи с отягощенным акушерским анамнезом и более тяжелым течением основного заболевания, однако несмотря на это, лишь три беременные были родоразрешены абдоминальным путем по тяжести экстрагениальной патологии. Результаты исследований сведены в несколько таблиц, а также представлен клинический случай. Следующий раздел 3 главы посвящен результатам динамического изучения уровня антител к нейроспецифическим белкам и интерферонового статуса. Показано, что низкий уровень аутоантител может расцениваться в качестве благоприятного прогноза в течении основного заболевания, а с накоплением нейроантигенов усиливается недостаточность иммунитета. При исследовании интерферонового статуса показано его значительно снижение у беременных 2 группы. Данные представлены в динамике до и после проведения иммунокорректирующей терапии. Результаты исследования показали, что на фоне терапии у беременных 2 группы отмечено снижение полинейросенсибилизации в 2–2,5 раза и достоверное повышение уровня интерферонов альфа и гамма. Результаты динамического наблюдения за новорожденными детьми, показали, что у детей, у которых длительное время был аномальный уровень нейротропных аутоантител, к 2–3 годам развивались выраженные психоневрологические изменения. При исследовании нейросенсибилизации у детей 1 группы выявлена значительная гипосенсибилизация, что

может быть расценено как «истощение» иммунной системы и может служить предиктором формирования вторичного иммунодефицита в дальнейшем, однако эти гипотезы требуют дальнейшего изучения. Раздел 5 посвящен результатам интерферонотерапии у беременных с герпесвирусной инфекцией, проведенной начиная со второго триместра беременности. Показано регулирующее влияние препарата на изучаемые показатели. Результаты, полученные автором, свидетельствуют об эффективности и возможности использования виферонотерапии во II триместре беременности. На основании подобного анализа, автору удалось представить четкие рекомендации по тактике ведения беременности при эпилепсии с учетом иммунологической реактивности.

Выводы и практические рекомендации вытекают из материала диссертации. Выводы обоснованы, логически исходят из поставленных задач и содержат сведения, представляющие несомненный интерес и научную новизну.

Объем проведенного исследования достаточен. Проведенная компьютерная статистическая обработка материала подтверждает достоверность результатов, позволяет обосновать выводы и практические рекомендации.

В автореферате кратко, но четко изложены основные данные диссертационной работы, которые соответствуют содержанию диссертации.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

Материалы диссертации нашли отражение в 8 опубликованных работах, из которых 3 входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованный ВАК при Минобрнауки России, что является достаточным для отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

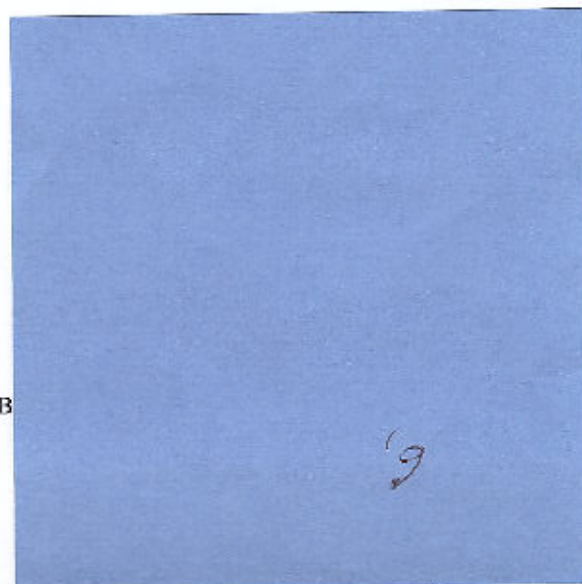
Заключение

Диссертационное исследование Рязанцевой Елены Валерьевны на тему: «Беременность и эпилепсия: акушерские и перинатальные исходы, их связь с иммунологической реактивностью» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи

акушерства – улучшить акушерские и перинатальные исходы у беременных с эпилепсией путем разработки новых подходов к прогнозированию, диагностике и лечению осложнений гестационного периода, что имеет научно-практическое значение для акушерства и гинекологии. Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает присуждение искомой степени по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

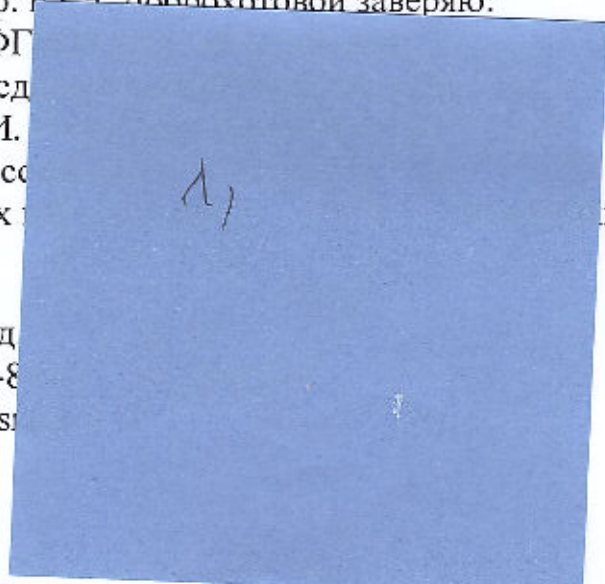
заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор (специальность 14.01.01 – Акушерство и гинекология)



Доброхотова Юлия Эдуардовна

Подпись д.м.н. проф. Ю.Э. Доброхотовой заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «РНИИ им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук



на Ольга Юрьевна

117997, г. Москва,
ул. Островитянова, д. 1
Телефон: 8(495)434-8111
E-mail: ruchsovet@rsu.ru

10.05.2018г.