

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Ходжаевой Зульфийи Сагдуллаевны на диссертацию Рязанцевой  
Елены Валерьевна 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**

Эпилепсия известна с древнейших времен, в древней Греции и Риме считалось, что боги насылали эту болезнь на человека, ведущего неправедную жизнь. Уже в 400 г. до н.э. Гиппократом был написан первый трактат «О священной болезни». Величайший врач древности полагал, что приступы провоцируются ветрами, холодом и солнцем, изменяющими консистенцию мозга. В современном понимании эпилепсия — это хроническое заболевание головного мозга различной этиологии, характеризующееся постоянной предрасположенностью к генерации приступов и их нейробиологическим, когнитивным, психологическим и социальным последствиям. Эпилепсия регистрируется с частотой до 1% в популяции и считается одним из наиболее распространенных психоневрологических заболеваний. В России по данным Минздрава РФ частота встречаемости эпилепсии составляет от 1,1 до 8,9 случаев на 1000 человек.

Дифференцированный подход к лечению эпилепсии в зависимости от пола пациента обусловлен физиологическими, психологическими и гормональными различиями между женщиной и мужчиной. Специфика течения эпилепсии у женщин обусловлена рядом структурно-функциональных особенностей гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы с суточным и месячным циклическими ритмами; присущими только ей физиологическими периодами жизни: беременность, роды, лактация. По данным российских исследователей от 25% до 40% больных эпилепсией составляют женщины детородного возраста. Отмечено многократное возрастание числа беременностей и родов у женщин, больных эпилепсией, что обусловлено, повышением

процента медикаментозной ремиссии, а также существенным снижением стигматизации больных.

У небеременных женщин по проблеме эпилепсии проведены многочисленные исследования. Нейробиологические исследования последних лет, проведенные у больных эпилепсией, не исключают, что эпилепсия может являться следствием воспалительного процесса в центральной нервной системе, который приводит к индукции и прогрессированию судорожного синдрома. Имеются экспериментальные и клинические данные о роли повышения уровней провоспалительных цитокинов и белков острой фазы воспаления в патогенезе эпилепсии и их связи с риском развития судорожных припадков. Участие процесса воспаления в патогенезе эпилепсии подтверждается эффективностью различных противовоспалительных средств (кортикостероидов, нейростероидов, иммуноглобулинов и др.) в лечении тех форм эпилепсии, которые резистентны к традиционным антиконвульсантам.

Иммунологические нарушения у больных эпилепсией являлись фоном для развития иммунопатологических синдромов, среди которых 81% приходится на инфекционный синдром, часто проявляющийся рецидивирующей герпесвирусной и папилломавирусной инфекцией. Многочисленными исследованиями убедительно доказано, что перинатальная инфекция вызывает повреждение белого вещества мозга и соответственно моторные нарушения.

В литературе имеются данные об успешном применении в лечении психоневрологических заболеваний, включая эпилепсию, иммунокорригирующих препаратов: иммуноглобулинов, тималина, Т-активина, тимогена, тимоптина, циклоферона, полиоксидония. Иммунотерапия активизирует функцию фагоцитов и гуморальную защиту, нормализуя содержание иммуноглобулинов сывороточного спектра, снижает уровень нейросенсибилизации, что свидетельствует о регрессе аутоиммунного процесса, играющего определенную роль в эпилептогенезе. Важно подчеркнуть, что применение иммунокоррекции позволяет редуцировать клинические проявления иммунопатологических синдромов, сделать больных доступными для медикамен-

тозного лечения базовыми препаратами вследствие улучшения их переносимости.

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**

Результаты диссертационного исследования Рязанцевой Е.В. можно оценить, как достаточный вклад в научную и практическую работу акушерских и гинекологических учреждений.

Работа выполнена на современном научно-методическом уровне, имеет большое значение для решения актуальной проблемы, как улучшение исходов беременности у пациенток с криптогенной эпилепсией.

Достоинством работы является научно обоснованный комплекс диагностических и лечебных мероприятий до и во время беременности с учетом определения прогностических и диагностических критериев акушерских осложнений и неудовлетворительного перинатального исхода.

В диссертационной работе Рязанцевой Е.В. разработан комплекс диагностических и лечебных мероприятий, включающий ведение беременности совместно с неврологом. Достижение компенсации эпилепсии на этапе прегравидарной подготовки и в первой половине гестационного периода определяет успешный итог и позволяет снизить процент осложнений беременности.

**Достоверность и обоснованность полученных результатов исследования**

Достоверность полученных данных, отраженных в диссертации не вызывает сомнений, что обусловлено достаточным объемом грамотно проведенных исследований с использованием современных методов.

На основании изучения акушерско-гинекологического анамнеза, течения настоящей беременности и течения основного заболевания впервые определены факторы риска развития гестационных осложнений у беременных с криптогенной эпилепсией. Впервые установлены значения уровней иммунологических маркеров нарушения мозгового кровообращения – антител к нейроспецифическим белкам для прогноза перинатального исхода у женщин с эпилепсией. Впервые доказательно обоснована необходимость достижения компенсации основного заболевания, применения виферонотерапии как профилактика тяжелого течения раннего неонатального периода.

Исследователем установлено, что аномальная иммунореактивность характерна для беременных с эпилепсией с сохраняющимися судорожными приступами. Положительная динамика иммунологических параметров отмечалась у пациенток, для которых характерно улучшение их клинического состояния под действием проводимой иммунотерапии.

В работе проведено обследование 101 беременной с криптогенной эпилепсией и 28 беременных с эпилепсией, которые на момент наступления беременности не получали противозепилептическую терапию и не имели приступов более трех лет. На таком количестве пациенток возможно получение статистически достоверных результатов. Диссертантом представлены результаты комплексного обследования пациенток с использованием современных, безопасных методов исследования, достаточным объемом материала, обеспечивающим статистически значимые положения, заключение, выводы и рекомендации. Полученные в ходе исследования данные представляют большой научный интерес. Вклад автора в работу достаточен.

В основу математической обработки материала положены как параметрические, так и непараметрические методы прикладной математической статистики, что позволило автору получить аргументированные данные и сделать обоснованные выводы.

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

Практическая значимость проведенной работы Рязанцевой Е.В. несомненная и заключается в том, что на основании данных, полученных при клинических, лабораторных и инструментальных методах исследования, автором оптимизирована тактика ведения беременных с эпилепсией, разработаны показания к проведению иммунокорректирующей терапии и беременных с эпилепсией. На основании проведенного исследования разработан алгоритм диагностических и лечебных мероприятий, направленных на снижение частоты акушерских и перинатальных осложнений. Поэтому выбранная автором проблема. Несомненно интересна и представляет научный интерес.

Данные положения помогут практикующему врачу объективно разобраться в сложной клинической ситуации, своевременно начать лечебные мероприятия и соответственно улучшить прогноз, как для матери, так и для плода.

Разработанные практические рекомендации являются перспективными для применения в клинической практике.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация построена по традиционному типу. Она изложена на 125 страницах компьютерного текста, включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации. Разработан алгоритм наблюдения за беременными с эпилепсией с учетом особенностей иммунологической реактивности и проведения иммунокоррекции. В список литературы включено 199 источника, из них 95 отечественных и 104 зарубежных. Работа иллюстрирована 29 таблицами, 11 рисунками, которые украшают и логично дополняют работу.

Цель исследования сформулирована четко и ясно, отражает название диссертационной работа: улучшение материнских и перинатальных исходов у беременных с эпилепсией путем расширения диагностических подходов и

оптимизации медикаментозного лечения за счет применения иммунотерапии рекомбинантным интерфероном альфа2b человека.

Обзор литературы соответствует теме диссертации (глава 1). Автор демонстрирует умение анализировать материал, освещая проблему взаимного влияния эпилепсии и беременности во многих аспекта, демонстрируя хорошую эрудицию, умение выбрать главное направление.

Глава 2 посвящена материалам и методам исследования. Для решения поставленных задач изучены и проанализированы 101 история родов беременных с криптогенной эпилепсией. Основанием деления на группы послужил уровень нейроспецифических белков: белок S-100, глиальный фибриллярный кислый протеин, основной белок миелина, фактор роста нервов. I группа включала 59 беременных, у которых определялся сниженный или нормальный уровень нейроантител. Во II группу были включены 42 беременных с эпилепсией, у которых выявлялся повышенный уровень антител к нейроспецифическим белкам. Эти беременные в дополнение к стандартной терапии получали интерферонкорректирующий препарат интерферон  $\alpha 2b$ . Методы обследования, примененные при выполнении работы современные и значимы.

В 3 главе проводится анализ экстрагенитального и гинекологического анамнезов, количестве и исходах предыдущих беременностей. Проведен анализ течения настоящей беременности и родов, а также результатов методов исследования. При анализе данных выявлено, что течение настоящей беременности было осложненным у всех беременных основных групп. Произведена оценка всех доступных данных лабораторных и инструментальных методов исследования. Диссертант делает основной акцент на поиске критериев, позволяющих прогнозировать неудовлетворительные исходы беременности и своевременно провести профилактику.

Подробно описаны перинатальные исходы. Показано, что антенатальная иммунокоррекция, проводимая со II триместра беременности, играет существенную роль в предотвращении развития нейросенсибилизации и кли-

нических проявлений ВУИ у новорожденных. Несмотря на прогностически неблагоприятную ситуацию, связанную с лабораторным подтверждением наличия выраженной полинейросенсибилизации у беременных в начале II триместра беременности, более тяжелое течение основного заболевания, включение в комплекс проводимого лечения интерферона альфа-2b предотвратило развитие тяжелых форм ВУИ и перинатального поражения ЦНС.

Глава 4 «Заключение», написана лаконично, с интересом читается, свидетельствует о глубоких знаниях диссертанта.

Выводы и практические рекомендации отвечают на поставленные задачи, а практические рекомендации охватывают не только оценку факторов риска неудовлетворительного течения раннего неонатального периода, но и способы профилактики.

Объем исследований достаточен. Проведенная компьютерная статистическая обработка материала подтверждает достоверность результатов и делает обоснованными выводы и практические рекомендации, вытекающие из диссертационной работы.

Полученные результаты диссертационного исследования соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

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.

Выполненная Рязанцевой Еленой Валерьевной диссертационная работа не вызывает каких-либо принципиальных замечаний по своему содержанию или оформлению.

Таким образом, диссертационная работа Рязанцевой Елены Валерьевны на тему: «Беременность и эпилепсия: акушерские и перинатальные исходы, их связь с иммунологической реактивностью» является завершённой 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 и соответствует 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 присуждения искомой степени по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

**Официальный оппонент:**

заведующая 1-м акушерским отделением  
патологии беременности Федерального  
государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский  
центр акушерства, гинекологии и перинатологии  
имени академика В.И. Кулакова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор  
(специальность 14.01.01

Акушер

Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна

Подпись  
Ученый  
бюджет  
медицин  
гинеколо  
академи  
Министе  
Российс  
кандидат

117997, г.  
ул. Академика Опарина, д. 4.  
Телефон: 8(495) 531-44-44;  
E-mail: secretariat@oparina4.ru

10.05.2018г.