

## **Отзыв**

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Гилярова Михаила Юрьевича на диссертацию Сердюк С.Е. «Электрокардиографические паттерны фокальных эпилептических приступов: клиническая значимость, роль в развитии внезапной неожиданной смерти у пациентов с эпилепсией», представленную к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по двум специальностям: 14.01.05 (кардиология) и 14.01.11 (нервные болезни)

### **Актуальность темы**

Эпилепсия, являющаяся одним из самых распространенных неврологических заболеваний, представляет серьезную медицинскую и социальную проблему. Ее течение сопряжено с появлением и развитием ряда патологических состояний, которые могут стать равнозначной, если не большей, проблемой для пациента.

Связь между нарушениями ритма и проводимости сердца и эпилепсией выявляется нередко и в основном характерна для тяжелого течения заболевания. Длительное течение эпилепсии с неконтролируемыми приступами приводит к изменению сердечной электрофизиологии. Одновременная регистрация электроэнцефалограммы и электрокардиограммы (ЭКГ) показывает, что подавляющее большинство приступов сопровождаются изменением сердечного ритма в виде синусовой тахикардии, брадиаритмий, фибрилляции предсердий, желудочковых нарушений ритма сердца.

Сердечные аритмии наряду с респираторной и мозговой дисфункцией предположительно являются основной причиной внезапной неожиданной смерти у пациентов с эпилепсией (ВНЭС). Известно, что на долю ВНЭС приходится 17-38% всех смертей среди пациентов с эпилепсией, обеспечивая наибольший вклад в смертность, связанную с эпилепсией, при

этом риск преждевременной смерти у пациентов с хроническим течением заболевания в 20-40 раз выше, чем в общей популяции. Эпидемиологические данные о частоте ВНЭС сильно различаются в зависимости от вида популяции: от 1,1 до 5,9 на 1000 пациенто-лет у лиц с хроническим рефракторным течением заболевания и от 6,3 до 9,3 на 1000 пациенто-лет у лиц с продолжающимися приступами после хирургического вмешательства, выполненного по поводу эпилепсии. Несмотря на то, что первые сообщения о ВНЭС появились, более чем сто лет назад, до сих пор нет полного представления о патофизиологических механизмах, лежащих в ее основе.

Считается, что нарушение кардиореспираторной и церебральной функций, как следствие эпилептических приступов, отвечает за инициирование ВНЭС. Изучение генетических и приобретенных моделей эпилепсии, показало, что хроническое течение заболевания приводит к развитию вторичных сердечных каналопатий с соответствующими электрофизиологическими изменениями, что позволяет объяснить механизмы, лежащие в основе кардиальной дисфункции. К настоящему моменту был предложен целый ряд методов наблюдения и лечения пациентов с труднокурабельным течением эпилепсии, однако вопрос о скрининге, профилактике и лечении сердечных аритмий у пациентов с эпилепсией высокого риска требует дальнейшего изучения. До тех же пор, с целью индивидуализации стратегии лечения для предотвращения ВНЭС необходим междисциплинарный подход с участием кардиологов и неврологов. И здесь использование подкожных имплантируемых устройств может оказаться наиболее полезным для выявления сердечных аритмий в иктальном периоде с дальнейшим изучением их клинической значимости и стратификации риска пациентов с формами эпилепсии трудно поддающимися лечению. Таким образом, диссертация Сердюк С.Е. является актуальной, т.к. приближает к решению вышеуказанных задач, проблемы ВНЭС у больных с рецидивирующими эпилептическими приступами.

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

Анализируя работу в целом, следует подчеркнуть высокую степень новизны и практическую направленность проведенного исследования. Дизайн исследования, этапы и методы спланированы адекватно поставленным целям и задачам и отвечают современным требованиям. Обоснованность выводов и практических рекомендаций диссертационной работы не вызывает сомнений, что подтверждается достаточным объемом собранного и проанализированного материала: в работе изучены 193 пациента с труднокурабельными формами эпилепсии. В ходе исследования использован современный метод непрерывного мониторинга ЭКГ. Пациентам выполнена имплантация подкожного петлевого регистратора ЭКГ Reveal XT (Medtronic Inc., USA), активация записи подкожного петлевого регистратора ЭКГ выполнялась либо автоматически, либо пациентом или его родственниками/опекунами при помощи наружного активатора.

Достоверность полученных результатов определяется применением адекватных методов исследования, достаточным количеством обследованных больных, современными методами статистического анализа. Статистическая обработка данных была проведена с использованием пакета статистического анализа данных SAS 9.4. Примененные методы анализа адекватны поставленным задачам. Результаты исследования, полученные Сердюк С.Е., проанализированы в полной мере. Достаточный материал, современные методы статистического анализа позволили автору сделать аргументированные и грамотно сформулированные выводы и практические рекомендации.

## **Научная новизна и практическая значимость полученных автором диссертации результатов**

Научная новизна диссертационного исследования Сердюк С.Е. не вызывает сомнения, поскольку впервые выполнена комплексная оценка клинических и инструментальных методов обследования для диагностики нарушений ритма и проводимости сердца у пациентов с эпилепсией. Автором впервые выполнен анализ ЭКГ в межприступном периоде и в момент развития эпилептических приступов с использованием длительного непрерывного мониторирования при помощи петлевого подкожного регистратора ЭКГ, верифицированы основные электрокардиографические паттерны фокальных эпилептических приступов, дана характеристика особенностей интериктальной ЭКГ у пациентов с эпилепсией. Диссертант впервые показал, что у пациентов с формами эпилепсии резистентными к терапии без органической патологии миокарда отсутствуют изменения со стороны сердечного ритма в межприступном периоде, однако возникновение эпилептического приступа в подавляющем большинстве случаев сопровождается рядом электрокардиографических паттернов.

Также впервые проведен поиск предикторов развития электрокардиографических изменений в иктальном периоде, которые могут быть использованы при оценке вероятности их возникновения у пациентов с фокальной эпилепсией без сердечно-сосудистой патологии.

В целом полученные автором результаты позволяют сделать важный для науки и практики вывод о характере электрокардиографических изменений, их прогностической значимости у пациентов с сохраняющимися эпилептическими приступами.

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы для совершенствования тактики ведения больных с фармакорезистентными формами эпилепсии на амбулаторном этапе, в кардиологических и неврологических стационарах, для оказания медицинской помощи и лечебно-профилактических мероприятий.

Автором сформулированы критерии, совокупность которых позволяет прогнозировать высокий риск ВНЭС с целью оптимизации подходов к лечению и профилактике серьезных осложнений у больных с резистентными формами заболевания.

На основании полученных результатов могут быть разработаны рекомендации по обследованию и наблюдению за пациентами с эпилепсией и рецидивирующими эпилептическими приступами.

### **Общая характеристика работы**

Работа изложена по традиционной схеме и состоит из введения, четырех глав, включающих обзор литературы, материал и методы исследования, результаты и их обсуждение, а также выводов, практических рекомендаций, клинических примеров и библиографического указателя, включающего 368 литературных источников. Диссертация изложена на 213 страницах, иллюстрирована 21 таблицей, 26 рисунками.

Во введении изложены цель, задачи исследования, автор аргументировано обосновывает актуальность выбранного направления, характеризует их научную новизну и практическую значимость. Положения, выносимые на защиту, представленные в диссертационной работе, отражают ключевые моменты научного поиска, их глубокий анализ, и соответствуют полученным выводам исследования. В целом вводный раздел работы соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

В первой главе приводится обзор современной литературы с ее критическим анализом. Автор демонстрирует высокий уровень владения теоретическими аспектами изучаемой области кардиологии и неврологии. Хорошо рассмотрены и представлены вопросы патогенеза внезапной неожиданной смерти у пациентов с эпилепсией, роли нарушений ритма и проводимости в ее развитии.

В главе «Материал и методы» четко сформулированы критерии включения и исключения пациентов в исследование. Разработан протокол,

подробно описаны методы неврологического и кардиологического обследования, авторская методика активации подкожного петлевого регистратора ЭКГ при помощи наружного устройства, позволяющая повысить эффективность выявления икталных нарушений ритма и проводимости. Составлена четкая схема наблюдения за пациентами, регистрации и оценки, полученных данных, что позволило весьма эффективно собрать качественный материал и разносторонне проанализировать данные с помощью современных статистических методов.

В главе «Результаты» дана исчерпывающая характеристика пациентов, отобранных в исследование: пол, средний возраст, анамнез эпилепсии, сопутствующая патология и терапия. Продемонстрированы результаты неврологического и кардиологического обследований, длительного мониторинга ЭКГ посредством подкожного петлевого регистратора на протяжении 36 месяцев. Показано, что изменения со стороны ЭКГ наблюдаются у большей части пациентов в момент развития эпилептического приступа.

Проанализирована частота развития икталных электрокардиографических паттернов, выполнен поиск независимых предикторов их развития. Охарактеризована группа пациентов с высокой вероятностью развития икталных ЭКГ изменений, отличающаяся тяжелым течением эпилепсии в виде раннего дебюта, длительного течения заболевания, часто рецидивирующих приступов и приемом многокомпонентной противосудорожной терапии. Полученные результаты, основанные на достоверных систематических данных, легли в основу разработки моделей для прогнозирования развития ЭКГ-паттернов эпилептических приступов.

Проведен поиск предикторов развития ВНЭС, на основании которых создана математическая модель, позволяющая просчитать риск развития внезапной смерти у пациентов с труднокурабельными формами эпилепсии.

Выполнен подробный сравнительный анализ большого количества данных, полученных на этапах исследования. Основные результаты

подробно иллюстрированы информативными таблицами и рисунками, что облегчает восприятие материала. В заключении приводится разбор методических особенностей работы и интерпретация полученных результатов. Работа написана хорошим литературным языком и легко читается.

Выводы и практические рекомендации сформулированы убедительно и отвечают поставленным задачам. Обоснованность их не вызывает сомнений.

Автореферат Сердюк С.Е. полностью соответствует содержанию диссертационной работы, четко отражает суть проведенной работы. Диссертация соответствует двум специальностям 14.01.05 (кардиология) и 14.01.11 (неврология).

По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, в том числе 10 статей в журналах, рекомендованных ВАК России и входящих в международные базы цитирования. Публикации полностью отражают основные результаты и выводы диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Сердюк Светланы Евгеньевны «Электрокардиографические паттерны фокальных эпилептических приступов: клиническая значимость, роль в развитии внезапной неожиданной смерти у пациентов с эпилепсией», выполненная при научном консультировании д.м.н. Давтяна К.В. и д.м.н. Бурда С.Г., представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по двум специальностям 14.01.05 (кардиология) и 14.01.11 (нервные болезни), является законченной, самостоятельной, научно-квалификационной работой, в которой решена крупная научная проблема в области современной кардиологии и неврологии – определение тактики ведения, метода мониторинга сердечных аритмий у пациентов с фокальными

формами эпилепсии и рецидивирующими эпилептическими приступами, что имеет существенное значение для практической медицины.

По своей актуальности, научной и практической новизне диссертация соответствует всем требованиям, которые предъявляются к докторским диссертациям, в том числе требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 г., №335; от 02.08.2016 г., №748; от 28.08.2017 г., №1024 и др.), а ее автор, Сердюк С.Е., заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по двум специальностям 14.01.05 – кардиология и 14.01.11 – нервные болезни.

Официальный оппонент:

Заместитель главного врача по терапевтической помощи  
ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая  
больница №1 им. Н.И. Пирогова» ДЗМ,  
Доктор медицинских наук, доцент  
Специальность: 14.01.05 (кардиология)

Гиляров Михаил Юрьевич

«26» апреля 2021 г.

Подпись доктора медицинских наук Гилярова Михаила Юрьевича  
Заверяю

Главный врач ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая  
больница №1 им. Н.И. Пирогова»  
Департамента здравоохранения г. Москвы



Свет Алексей Викторович

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы  
Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента  
здравоохранения города Москвы (ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая  
больница №1 им. Н.И. Пирогова» ДЗМ), адрес: 119049, Москва, Ленинский  
проспект, д.8. Тел.: +7 (495) 531-69-69. Электронная почта: gkb1@zdrav.mos.ru



В диссертационный совет Д 208.016.01, созданный на базе  
 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России  
 (Петровверитский пер., д.10, стр.3, г. Москва, 101990)

### СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по докторской диссертации Сердюк Светланы Евгеньевны на тему: «Электрокардиографические паттерны  
 фокальных эпилептических приступов: клиническая значимость, роль в развитии внезапной неожиданной смерти у пациентов с эпилепсией»  
 по специальности: 14.01.05 (кардиология), 14.01.11 (нервные болезни), мед.науки.

Фамилия, Имя, Отчество, дата рождения, гражданство	Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание (при наличии)	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент представления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент представления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет, близкие по тематике оппонируемой диссертации)
Гиляров Михаил Юрьевич, 1967 г.р. Российская Федерация	Доктор медицинских наук. 14.01.05 - кардиология, мед.науки, доцент	ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова» ДЗМ, 119049, Москва, Ленинский проспект, д.8	Заместитель главного врача по терапевтической помощи	1. Шидловская С.А., Гиляров М.Ю., Богданова А.А., Громыко Г.А., Кучина А.Ю., Сафонов Н.В. Антикоагулянтная терапия при проведении радиочастотной аблации. Сеченовский вестник. 2019. Т.10. №1; с. 63-68. 2. Новикова Н.А., Гиляров М.Ю., Суворов А.Ю., Кучина А.Ю. Новые способы прогнозирования исходов и осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Вестник аритмологии. 2019. Т.26. №2; с.5-13. 3. Багурина О.А., Андреев Д.А., Ананичев Н.А., Гиляров М.Ю., Сычев Д.А., Сыркин А.Л., Щекочихин Д.Ю. Распространенность фибрилляции предсердий при остром коронарном синдроме и особенности назначения пероральных антитромботических препаратов. Кардиология. 2019. Т 59. №1; С. 30-48. 4. Ревиншвили А.Ш., Неминуший Н.М., Багалов Р.Е., Гиляров

М.Ю., Голицын С.П. и др. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи. Вестник аритмологии. 2017. Т.89; с.1-104.  
5. Кузнецова М.В., Андреев В.А., Гиляров М.Ю., Седов В.П. и др. Оптимизация режима частотной адаптации у пациентов с постоянной однокамерной электрокардиостимулирующей сердца и сердечной недостаточностью. Вестник аритмологии. 2015. Т.79; 49-56.

Согласен на оппонирование, обработку и размещение моих персональных данных в сети «Интернет»

**Официальный оппонент:**

Заместитель главного врача по терапевтической помощи  
ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая  
больница №1 им. Н.И. Пирогова» ДЗМ,  
Доктор медицинских наук, доцент

119049, Москва, Ленинский проспект, д.8  
+7 (495) 531-69-69

Адрес электронной почты: [gkb1@zdrav.mos.ru](mailto:gkb1@zdrav.mos.ru)

Официальный сайт: <http://gkb1.ru>

Гиляров Михаил Юрьевич



«15» февраля 2021 г.

Свет А.В.

Подпись д.м.н. Гилярова М.Ю. заверяю:  
Главный врач ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая  
больница №1 им. Н.И. Пирогова»  
Департамента здравоохранения г. Москвы