

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН Мацкеплишвили Симона Теймуразовича 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*

Существующий на сегодняшний день разрыв между медицинскими специальностями требует совершенствования знаний и навыков специалистами по мере расширения представлений о наличии синдромов с общими клиническими признаками. В этом контексте кардинальное изменение взглядов клиницистов на эпилепсию имеет решающее значение. В ближайшем будущем эпилепсия будет рассматриваться как совокупность отдельных расстройств, возникающих в пределах единого фенотипа, который характеризуется тенденцией к неспровоцированным эпилептическим приступам. Количество же редких эпилептических синдромов с кардиальными проявлениями существенно возрастет, и эпилепсия будет расцениваться как симптомокомплекс, а сопутствующие заболевания – как часть фенотипа, требующая стратификации риска.

К настоящему моменту описано несколько механизмов, посредством которых эпилепсия связана с коморбидными состояниями. Эти ассоциации могут быть объяснены причинными или следственными связями, а также наличием общих факторов риска. В ряде эпидемиологических исследований было показано, что заболевания сердечно-сосудистой системы чаще встречаются в группе пациентов с эпилепсией, а преждевременная смерть у пациентов с эпилепсией случается в два раза чаще ожидаемой в соответствующих возрастных группах.

Ведущей причиной смерти пациентов с эпилепсией является внезапная неожиданная смерть (ВНЭС). Риск ВНЭС повышен у больных с различными формами эпилепсии – фокальными и генерализованными, идиопатическими и симптоматическими, независимо от их этиологии. Однако патофизиологические механизмы, ответственные за развитие ВНЭС, остаются до сих пор неизвестными. Говоря о сердечных аритмиях в иктальном и интериктальном периодах как о вероятной причине, нельзя не учитывать важность дыхательных нарушений как одного из звеньев

патофизиологического механизма. Именно сочетание респираторных, кардиальных нарушений и мозговой дисфункции приводит к внезапной эпилептической смерти.

Проблема ВНЭС представляет большой интерес. Тем не менее, в настоящее время не существует единой тактики обследования пациентов с труднокурабельными формами эпилепсии, выделения групп с высоким риском внезапной смерти, а также рекомендаций по их лекарственному и немедикаментозному лечению. Регистрация нарушений ритма и проводимости сердца у пациентов с сохраняющимися эпилептическими приступами имеет большое значение, однако возможности стандартной электрокардиограммы (ЭКГ) в данном случае ограничены, и частота выявления аритмических событий невелика.

Возможность длительной непрерывной записи ЭКГ посредством подкожного петлевого регистратора позволяет документировать изменения сердечного ритма не только в иктальном, но и в межприступном периоде, а также способна оказать помощь при оценке клинической и прогностической значимости выявленных электрокардиографических паттернов.

Диссертационная работа Сердюк С.Е. посвящена изучению электрокардиографических паттернов фокальных эпилептических приступов у пациентов с труднокурабельным течением заболевания, что является актуальным и несомненно представляет научный и практический интерес.

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

Анализируя работу в целом, следует подчеркнуть высокую степень достоверности научных положений, основанных на грамотно спланированном проспективном наблюдательном диссертационном исследовании. Дизайн, этапы и методы спланированы адекватно поставленной цели и задачам, и отвечают современным требованиям к научным работам. Обоснованность выводов и практических рекомендаций диссертационной работы не вызывает сомнений, что подтверждается достаточным объемом собранного материала. За период с 2015-2017 гг. автором были проанализированы данные 512 пациентов, направленных в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» специалистами окружных эпилептологических отделений. Критериям включения и исключения из них соответствовали 193 пациента, которым были имплантированы подкожные петлевые регистраторы ЭКГ, с помощью которых выполняли непрерывное мониторирование аритмических событий, что позволило верифицировать электрокардиографические паттерны фокальных эпилептических приступов и определить частоту их возникновения на протяжении всего срока наблюдения.

Работа Сердюк С.Е. состоит из трех основных этапов. Первый представляет выявление электрокардиографических паттернов эпилептических приступов посредством подкожного петлевого регистратора ЭКГ, изучения их клинической значимости и роли в развитии ВНЭС, в нём дана характеристика прижизненной и посмертной ЭКГ пациентов с эпилепсией, умерших внезапно. На втором этапе, на основании клинико-инструментального обследования были разработаны математические модели прогнозирования вероятности развития икталных электрокардиографических изменений. И на последнем, третьем, этапе была создана математическая модель, позволяющая прогнозировать высокий риск ВНЭС по шкале SUDEP-10.

Примененные статистические методы соответствуют поставленным задачам. Статистическая обработка данных была проведена с использованием современного пакета статистического анализа данных SAS 9.4. Различия статистически значимы при уровне  $p < 0,05$ .

Результаты исследования, полученные Сердюк С.Е., проанализированы в полном объеме и соответствуют всем необходимым критериям доказательной медицины. Достаточный материал, современные методы статистического анализа позволили автору сделать аргументированные и грамотно сформулированные выводы и практические рекомендации, четко соответствующие целям и задачам.

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

Следует подчеркнуть высокую степень новизны и практическую направленность выполненного исследования. Впервые в России в рамках проведенного проспективного, наблюдательного исследования определены виды электрокардиографических паттернов фокальных эпилептических приступов и частота их развития с использованием непрерывного длительного мониторинга путем имплантации подкожного петлевого регистратора ЭКГ. Исследование Сердюк С.Е. позволило описать клиническую значимость нарушений ритма и проводимости сердца у пациентов с труднокурабельными формами эпилепсии, а также их роль в развитии ВНЭС. Впервые представлена характеристика прижизненной и посмертной ЭКГ пациентов с эпилепсией, умерших внезапно.

Автором создана математическая модель, в которую включены признаки, характеризующие тяжесть течения эпилепсии, а также реакцию сердечно-сосудистой системы на рецидивирующие эпилептические приступы, что позволяет выделить группы пациентов, имеющих повышенный риск ВНЭС.

Полученные данные в условиях практического здравоохранения позволят усовершенствовать тактику ведения пациентов с труднокурабельными формами эпилепсии и выработать рекомендации по обследованию и наблюдению за данными категориями больных.

### *Общая характеристика работы*

Диссертация Сердюк С.Е. оформлена традиционно и состоит из стандартных разделов, включает введение, обзор литературы, характеристику включенных в исследование больных, описание материала и методов исследования, включая статистический анализ, изложение результатов собственного исследования и их обсуждение, практические рекомендации, клинические примеры и библиографический указатель, включающий 368 источников. Диссертация изложена на 213 страницах, иллюстрирована 21 таблицей, 26 рисунками.

Во введении изложены цель, задачи исследования, автор аргументированно обосновывает актуальность выбранного направления исследования, характеризует научную новизну и практическую значимость. Положения, выносимые на защиту и 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.

Обзор литературы написан хорошим научным, литературным языком и представляет собой анализ современных представлений о проблеме внезапной смерти среди пациентов, страдающих эпилепсией. Приведены данные о патогенетических механизмах развития ВНЭС, освещены возможности и перспективы использования современных методов инструментальной диагностики нарушений сердца с целью стратификации риска в группах пациентов с труднокурабельными формами эпилепсии.

В главе «Материал и методы» четко показаны критерии включения и исключения пациентов. Разработан дизайн исследования, включающий скрининг пациентов, госпитальный и амбулаторный этапы наблюдения. Разработан оригинальный протокол активации подкожного петлевого регистратора ЭКГ с учетом типа эпилептического приступа и уровня сознания больного.

В главе «Результаты» дана оценка информации, полученной при длительном мониторинге ЭКГ на протяжении 3 лет с помощью имплантированного подкожного регистратора. Проанализированы почти 6,5 тыс. фрагментов ЭКГ, описаны типы выявленных изменений и частота их развития, дана оценка их прогностического значения. Подробно описаны данные клинико-инструментального обследования, прижизненные и ЭКГ во

время смерти, данные аутопсии пациентов умерших в результате ВНЭС. Продемонстрированы преимущества авторского алгоритма активации записи ЭКГ, позволившие повысить эффективность выявления икталных электрокардиографических нарушений почти в 4 раза по сравнению с аутоактивацией устройства. Основные результаты подробно иллюстрированы информативными рисунками и таблицами, сопровождаются клиническими примерами, что облегчает восприятие материала.

В главе, посвященной обсуждению результатов, автором сопоставляются собственные данные с результатами, полученными в других исследованиях. Это служит логическим обоснованием следующих далее выводов и практических рекомендаций.

Автореферат и опубликованные 19 работ полностью соответствуют основному содержанию работы, отражают основные результаты, выводы диссертационного исследования и саму суть работы. Автореферат содержит все необходимые разделы. Диссертация соответствует двум специальностям: 14.01.05 (кардиология) и 14.01.11 (неврология).

Принципиальных замечаний к материалам, изложенным в диссертации, нет.

### ***Заключение***

Таким образом, диссертационная работа Сердюк Светланы Евгеньевны на тему: «Электрокардиографические паттерны фокальных эпилептических приступов: клиническая значимость, роль в развитии внезапной неожиданной смерти у пациентов с эпилепсией», выполненная при научном консультировании: доктора медицинских наук Давтяна К.В. и доктора медицинских наук Бурда С.Г., представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по двум специальностям – 14.01.05 (кардиология) и 14.01.11 (нервные болезни), является законченной, научно-квалификационной работой, решающей актуальную проблему современной кардиологии и неврологии по выявлению электрокардиографических паттернов эпилептических приступов на основании длительного мониторингирования ЭКГ посредством подкожного петлевого регистратора у пациентов с фокальными формами эпилепсии для стратификации риска развития ВНЭС, что имеет существенное значение для клинической медицины.

По своей актуальности, научной и практической значимости результатов исследования, его методическому уровню диссертация Сердюк С.Е. соответствует всем требованиям, в том числе п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, (в редакции №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., №1024 от 28.08.2017 г. и др.),

предъявляемым к докторским диссертациям, 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 директора по научной работе  
Медицинского научно образовательного центра  
МГУ имени М.В. Ломоносова,  
Доктор медицинских наук,  
профессор, член-корреспондент РАН,  
специальность: 14.01.05 (кардиология)

Мацкеплишвили Симон Теймуразович

Подпись д.м.н., член-корреспондента РАН заверяю:  
Ученый секретарь МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова

Доктор медицинских наук, профессор



Орлова Яна Артуровна

« 12 » мая 2021 г.

Медицинский научно-образовательный центр  
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет  
имени М.В. Ломоносова»  
Адрес: 119192, Москва, Ломоносовский проспект, д.27 корп. 10.  
Телефон: +7 (495) 531-27-27. Адрес электронной почты: [info@mc.msu.ru](mailto:info@mc.msu.ru)

**В диссертационный совет Д 208.016.01, созданный на базе**  
**ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России (Петровригский**  
**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 смерти у пациентов с эпилепсией»  
по двум специальностям: 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 предоставления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет, близкие по тематике оппонируемой диссертации)
Мацкеплишвили Симон Теймуразович, 1972 г.р. Российская Федерация	Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН 14.01.05 – кардиология, мед.науки	Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» 119192, Москва, Ломоносовский проспект, д.27 корп. 10	Заместитель директора по научной работе	<p>1. Matskeplishvili S., Kalinkin A. No time to die: can we fix a broken cardiovascular clock? <i>Cardiology</i>. 2020. Т.145; с. 356-358</p> <p>2. Мацкеплишвили С.Т., Румянцева Е.И., Цацулина О.А. Молекулярные аспекты каскада ИЛ-33/ST2 и его роль при сердечной недостаточности, атеросклерозе и других заболеваниях. <i>Технологии живых систем</i>. 2019. Т.16, №1; с. 35-45</p> <p>3. Пирцхалава С.Д., Асымбекова Э.У., Ахмедярова Н.К., Рахимов А.З., Бузиашвили В.Ю., Тулеева Э.Ф., Мацкеплишвили С.Т. Изменения деформации миокарда левого желудочка у больных ишемической болезнью</p>

				<p>сердца при стресс-эхокардиографии. Клиническая физиология кровообращения. 2018. Т.15, №4; с. 249-260.</p> <p>4. Matskeplishvili S. The changing landscape for stroke prevention in atrial fibrillation. Journal of the American College of Cardiology. 2017. Т.69. №7; с. 777-785.</p> <p>5. Marwick T.H., Gillebert T.C., Aurigemma G., Chirinos J., Derumeaux G., Galderisi M., Gottdiener J., Haluska B., Ofili E., Segers P., Senior R., Tapp R.J., Zamorano J.L., Хадзегова А.Б., Мацкеплишвили С.Т., Крикунов П.В. Рекомендации по применению эхокардиографии при артериальной гипертензии у взрослых: отчет Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации (EACVI) и Американского эхокардиографического общества (ASE). Системные гипертензии. 2017. Т.14, №2; с. 6-28.</p>
--	--	--	--	--

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

**Официальный оппонент:**

Заместитель директора по научной работе МНОЦ ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»,  
 Доктор медицинских наук,  
 профессор, член-корреспондент РАН

119192, Москва, Ломоносовский проспект, д.27 корп. 10  
 +7 (495) 531-27-27

Адрес электронной почты: [info@mc.msu.ru](mailto:info@mc.msu.ru)

Интернет сайт: <http://mc.msu.ru>

Мацкеплишвили Симон Теймуразович

«17» февраля 2021 г.

Подпись д.м.н., член-корреспондента РАН заверяю:  
 Ученый секретарь МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова д.м.н., профессор