

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Котова Алексея Сергеевича 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 – 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. В новой классификации эпилепсии и эпилептических приступов 2017 г. Международной противоэпилептической лигой (МПЭЛ) впервые отдельно выделены коморбидные состояния, сопутствующие эпилепсии и имеющие общие патогенетические механизмы, которые необходимо учитывать при лечении эпилепсии. Целевой группой по изучению смертности МПЭЛ было выявлено, что смертность среди больных эпилепсией в странах с высоким уровнем развития в 4-15 раз выше, чем в общей популяции. Самой высокой является смертность у больных моложе 20 лет, а также у пациентов в течение первых двух лет после установления диагноза. Основные причины преждевременной смерти среди людей с эпилепсией: травмы во время приступов, эпилептический статус, внезапная неожиданная смерть при эпилепсии (ВНЭС). Частота ВНЭС составляет 0,33-1,35 случаев на 1000, а среди фармакорезистентных пациентов – в несколько раз выше: 1,2-6,3 случаев на 1000 человек. ВНЭС и в настоящее время остается одной из самых малоизученных и загадочных явлений и привлекает внимание исследователей всего мира. В последние годы получены доказательства того, что именно сердечные аритмии являются наиболее вероятной причиной ВНЭС больных эпилепсией. В мировой литературе имеются единичные работы, посвященные изучению нарушений ритма и проводимости у пациентов с труднокурабельными формами эпилепсии, которые не дают достаточно полного представления о проблеме ВНЭС. Поэтому диссертационное исследование Сердюк С.Е., посвященное проведению комплексного

обследования пациентов с эпилепсией, включающего длительное непрерывное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) и направленное на разработку новых подходов к ведению пациентов с труднокурабельными формами эпилепсии, является несомненно актуальным с научно-практической точки зрения.

Научная новизна и практическая значимость полученных автором диссертации результатов

Сердечные аритмии как одна из причин ВНЭС представляет большой интерес с точки зрения изучения патофизиологических механизмов развития, которые к настоящему моменту недостаточно известны. В докторской диссертации Сердюк С.Е. в группе пациентов с сохраняющимися эпилептическими приступами, на фоне проводимой противоэпилептической терапии, выполнено длительное непрерывное мониторирование ЭКГ на протяжении 36 месяцев для диагностики аритмических событий, верифицированы типы икталных электрокардиографических изменений. Впервые показано, что нарушения ритма и проводимости сердца, регистрирующиеся в момент развития эпилептического приступа, не определяют жизненный прогноз пациентов. Диссертант провел анализ ЭКГ пациентов с эпилепсией, умерших внезапно, и отметил, что брадикардия с последующей асистолией, которая явилась причиной смерти, ранее не регистрировалась на протяжении всего периода мониторирования в данной группе больных.

Впервые продемонстрировано, что тяжелое течение эпилепсии в виде часто рецидивирующих билатеральных тонико-клонических приступов, ранней манифестации и длительного течения заболевания, приема комбинированной противоэпилептической терапии характерны для больных с высокой вероятностью развития сердечных аритмий. Также диссертантом описаны предикторы развития ВНЭС, на основании которых создана математическая модель, использование которой позволит стратифицировать риск развития смерти во время эпилептического приступа.

В диссертации Сердюк С.Е. сформулированы предложения по выделению групп пациентов с высоким риском ВНЭС для информирования о возможных последствиях эпилепсии, оптимизации проводимой противосудорожной терапии, либо рассмотрения вопроса об альтернативных методах лечения.

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

Обоснованность выводов и практических рекомендаций диссертационной работы не вызывает сомнений, что подтверждается достаточным объемом собранного и проанализированного материала: за период 2015-2017 гг. были проанализированы клинические данные 512 пациентов с эпилепсией, из них 193 были включены в исследование. В работу включались пациенты с сохраняющимися эпилептическими приступами, несмотря на проводимую противоэпилептическую терапию для регистрации электрокардиографических событий в иктальном периоде.

В ходе выполнения исследования использован современный метод длительной непрерывной записи ЭКГ: пациентам выполнена имплантация подкожного петлевого монитора Reveal XT. Стоит отметить, что верификация электрокардиографических паттернов эпилептических приступов требовала анализа каждого фрагмента ЭКГ, сохранившегося в памяти устройства.

Дизайн исследования отвечает всем принципам современной доказательной медицины, этапы и функциональные методы исследования адекватно спланированы поставленной цели и задачам и соответствуют современным требованиям, предъявляемым к научным работам.

Достоверность полученных результатов определяется применением адекватных методов исследования, достаточным количеством изученных больных с эпилепсией и сохраняющимися приступами, современными методами статистического анализа. Статистическая обработка данных была проведена с использованием пакета статистического анализа данных SAS 9.4. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Примененные статистические методы 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, четко соответствующие целям и задачам.

Общая характеристика работы

Диссертационное исследование Сердюк Светланы Евгеньевны выполнено в традиционном стиле, изложено на 213 страницах машинописного текста, иллюстрировано 21 таблицей и 26 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов, результатов собственного исследования, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, клинических примеров и списка литературы, включающего 368 источников.

Название работы полностью отражает суть диссертационного исследования.

Во введении достаточно хорошо обоснована актуальность темы научного исследования. Цель диссертации сформулирована четко и ясно, задачи конкретны, полностью раскрывают цель исследования.

В главе «Обзор литературы» подробно освещена тематика диссертационного исследования, представлены результаты крупных зарубежных исследований, в которых изучалась проблема ВНЭС и место кардиальных нарушений в патогенезе ее развития. Литературные источники современны, подробно изучены с точки зрения достоинств и ограничений результатов исследований, ссылки на первоисточники аккуратно выверены. В целом, материал изложен автором логично, что свидетельствует о глубоком знании изучаемой проблемы.

В главе «Материалы и методы» подробно описан протокол, методика анализа данных, четко сформулированы критерии включения и исключения. Представлен план наблюдения пациентов. Используемые в диссертации методы обоснованы и отвечают поставленным задачам. Выбраны корректные методы статистической обработки данных. Таким образом, результаты, полученные в ходе исследования, являются достоверными.

В главе «Результаты» полно и логично изложены полученные данные, позволяющие сделать заключение о выполнении поставленных задач. Показано, что целевой группой для имплантации подкожного петлевого регистратора ЭКГ и оценки наличия и тяжести иктальных аритмий являются больные с фокальными формами эпилепсии и рецидивирующими эпилептическими приступами без сердечно-сосудистой патологии, у которых при записи стандартной 12-канальной ЭКГ регистрируются нарушения внутрижелудочковой проводимости, при нейропсихологическом тестировании выявляется когнитивный дефицит, отсутствует эпилептическая аура, как предвестник развивающегося приступа.

Продemonстрировано, что развитие эпилептических приступов сопровождается изменениями сердечного ритма и частоты сердечных сокращений более чем у половины пациентов. Описаны предикторы развития иктальных ЭКГ-паттернов, которые включены в математические модели для прогнозирования их развития. Создан показатель, на основе которого может быть охарактеризован индивидуальный риск фатального исхода у пациентов с труднокурабельными формами эпилепсии, что будет способствовать оптимизации подходов к лечению и профилактике серьезных осложнений в данной группе больных.

В главе «Обсуждение» содержится подробный анализ полученных данных, проводится сопоставление результатов диссертации с материалами зарубежных и отечественных исследований. Аргументировано рассматриваются спорные вопросы. Этот раздел обобщает полученные результаты исследования, что позволяет представить работу как законченное исследование.

Выводы и практические рекомендации конкретны, логично вытекают из результатов проведенного исследования, полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации имеют несомненную ценность и могут быть рассмотрены к внедрению в клиническую практику.

Автореферат полностью соответствует требованиям оформления, достаточно полно отражает содержание диссертационной работы. По теме диссертации опубликованы 19 работ, в том числе 10 статей в журналах, рекомендованных ВАК России, из них 3 статьи в зарубежных журналах, а также 1 патент на изобретение, в которых отражены основные результаты диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Сердюк С.Е. «Электрокардиографические паттерны фокальных эпилептических приступов: клиническая значимость, роль в развитии внезапной неожиданной смерти у пациентов с эпилепсией», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по двум специальностям – 14.01.05 (кардиология) и 14.01.11 (нервные болезни), по объему изучаемого материала, используемым методам исследования, научной новизне и практической значимости является научно-квалификационной работой, в которой решена крупная научная проблема

современной кардиологии и неврологии – разработан комплексный подход к ведению пациентов с труднокурабельными формами эпилепсии, включающий длительную регистрацию ЭКГ для профилактики ВНЭС, что имеет существенное значение для современной медицины в практическом здравоохранении.

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 (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Сердюк С.Е., заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.05 – кардиология и 14.01.11 – нервные болезни.

Официальный оппонент:

Заведующий неврологическим отделением,
профессор кафедры неврологии ФУВ
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
доктор медицинских наук, доцент
Специальность: 14.01.11- нервные болезни



Котов Алексей Сергеевич

Подпись д.м.н., доцента Котова Алексея Сергеевича заверяю:

Ученый секретарь ГБУЗ МО
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
д.м.н., профессор

Берестень Наталья Фёдоровна

«02» апреля 2021 г.



Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2. Телефон: 8 (499) 674-07-09.
Электронная почта: moniki@monikiweb.ru

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России
 В диссертационный совет Д 208.016.01, созданный на базе
 (Петроверигский 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)
Котов Алексей Сергеевич, 1980 г.р. Российская Федерация	Доктор медицинских наук. 14.01.11 – нервные болезни, мед.науки, доцент	ГБУЗ МО «Московский областной научный исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2	Заведующий неврологическим отделением по разделу «Наука», профессор кафедры неврологии ФУВ	1. Котов А.С. Ремиссии и рецидивы у пациентов с эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120. № 3; с. 23-28. 2. Котов А.С., Фирсов К.В. Особенности обновленной классификации эпилептического приступа и эпилепсии. Русский медицинский журнал. 2020. Т. 28. № 8; с. 5-7. 3. Котов А.С., Фролова В.М., Кулиш Е.А., Федорова А.И. Долгосрочный катамнез у детей после впервые возникшего эпилептического статуса. Вестник эпилептологии. 2020. № 1; с. 14-17. 4. Китаева В.Е., Котов А.С. Медиальная височная эпилепсия с поздним дебютом в зрелом и пожилом возрасте. Клиническая

				<p>геронтология. 2019. Т.25. № 11-12; с. 15-18.</p> <p>5. Котов А.С. Посттравматическая эпилепсия: основные сведения. Клиническая геронтология. 2019. Т. 25. № 1-2; с. 37-41.</p>
--	--	--	--	---

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

Официальный оппонент:

Заведующий неврологическим отделением по разделу «Наука», профессор кафедры неврологии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», доктор медицинских наук, доцент



Котов Алексей Сергеевич

129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2
8 (499) 674-07-09

Адрес электронной почты: moniki@monikiweb.ru
Официальный сайт: www.monikiweb.ru



Подпись д.м.н. Котова А.С. заверяю:
Ученый секретарь ГБУЗ МО
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
д.м.н., профессор



Берестень Н.Ф.

«16» февраля 2021 г.